

Aus dem Bereich Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

**Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen bei Frühgeborenen
mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in den ersten 6 Lebenstagen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Antonia Elisabeth Wissing
geboren am: 10.02.1993 in Bonn

*Meinen Eltern Karin und Tono
und meinen Geschwistern Leonie, David, Marius, Anne und Fabian*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache	9
1.1 Zusammenfassung	9
1.2 Summary	11
2 Einleitung	14
2.1 Neonatologie allgemein	14
2.1.1 Epidemiologie	14
2.1.2 Einteilung nach Geburtsgewicht und Gestationsalter	15
2.1.3 Intrauterine Wachstumsretardierung	16
2.1.4 Apgar-Score	16
2.2 Normoblasten und Serumlaktat bei Frühgeborenen	17
2.2.1 Normoblasten	17
2.2.2 Serumlaktat	19
2.3 Typische Komplikationen bei Frühgeborenen	20
2.3.1 Frühgeborenenretinopathie	20
2.3.2 Postnatales Atemnotsyndrom	22
2.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie	25
2.3.4 Intraventrikuläre Hirnblutung	26
2.3.5 Periventrikuläre Leukomalazie	28
2.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis	28
2.4 Fragestellung	31

3	Material und Methodik	32
3.1	Patientenkollektiv und Datenerhebung	32
3.2	Datenauswertung	33
3.2.1	Deskriptive Statistik	34
3.2.2	Spearman-Korrelation	34
3.2.3	Normwertermittlung für Normoblasten und Serumlaktat	34
3.2.4	Binäre logistische Regression - Teil 1	35
3.2.5	Cut-off-Werte	35
3.2.6	Binäre logistische Regression - Teil 2	35
3.2.7	Generalized estimating equation-Analyse	36
3.3	Statistische Signifikanz und p-Wert-Adjustierung	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Deskriptive Statistik	37
4.2	Korrelationen	39
4.2.1	Normoblasten und Serumlaktat	39
4.2.2	Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter	39
4.3	Normwerte	41
4.3.1	Normoblasten	42
4.3.2	Serumlaktat	46
4.3.3	Normwerte für IUGR-Neonaten	50
4.4	Normoblasten, Serumlaktat und das neonatale Outcome	52
4.4.1	Normoblasten	52
4.4.2	Serumlaktat	53
4.4.3	Cut-off-Werte	54
4.5	Normoblasten und Serumlaktat im Kontext mit weiteren Faktoren des neonatalen Outcomes	56
4.5.1	Weitere Einflussfaktoren des neonatalen Outcomes	56
4.5.2	Normoblasten und Serumlaktat im multivariaten Modell	58
4.5.3	Normoblasten und Serumlaktat im zeitlicher Verlauf	59

5	Diskussion	60
5.1	Korrelationen	60
5.1.1	Normoblasten und Serumlaktat	60
5.1.2	Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter	60
5.2	Normwerte	61
5.2.1	Normoblasten	61
5.2.2	Serumlaktat	63
5.2.3	Normwerte für IUGR-Neonaten	64
5.3	Normoblasten, Serumlaktat und das neonatale Outcome	65
5.3.1	Normoblasten	66
5.3.2	Serumlaktat	69
5.3.3	Cut-off-Werte	70
5.4	Normoblasten und Serumlaktat im Kontext mit weiteren Faktoren des neonatalen Outcomes	72
5.4.1	Weitere Einflussfaktoren des neonatalen Outcomes	72
5.4.2	Normoblasten und Serumlaktat im multivariaten Modell	74
5.4.3	Normoblasten und Serumlaktat im zeitlichen Verlauf	74
5.5	Fazit und Ausblick	74
6	Literaturverzeichnis	77
	Abbildungsverzeichnis	90
	Tabellenverzeichnis	91
7	Publikationen/Dank	92
7.1	Publikationen	92
7.2	Danksagung	93

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BCa	Bias correction and acceleration
BGA	Blutgasanalyse
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BW	Birth weight
DIC	Disseminated intravascular coagulation (Verbrauchskoagulopathie)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELBW	Extremely low birth weight
EPO	Erythropoetin
FG	Frühgeborene
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
GA	Gestationsalter
HBW	High birth weight
HF	Herzfrequenz
HFNC	High flow Nasenkanüle
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
INSURE	Intubation Surfactant Rapid Extubation
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
KI	Konfidenzintervall
LBW	Low birth weight

LDH	Laktatdehydrogenase
LISA	Less Invasive Surfactant Administration
Max.	Maximum
Md.	Median
min.	Minute
Min.	Minimum
Mw.	Mittelwert
n	Anzahl
NADH⁺/H⁺	Nicotinamidadenindinukleotid
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
NRBC	Nucleated red blood cells (Normoblasten)
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
P25	Perzentile 25
P50	Perzentile 50
P75	Perzentile 75
RK	Regressionskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROP	Retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age
syn.	Synonym
VLBW	Very low birth weight

1 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Normoblasten (engl. Nucleated red blood cells) sind die Vorläuferzellen von Erythrozyten und kommen beim Gesunden nur im Knochenmark vor. Bei Früh- und Neugeborenen sind sie jedoch physiologischerweise auch im peripheren Blut zu finden. Erhöhte Werte sind u.a. ein Indikator für intrauterinen Sauerstoffmangel. Ein weiterer prognoserelevanter Biomarker in der Neonatologie ist die Serumlaktat-Konzentration, die zur Beurteilung einer aeroben oder anaeroben Stoffwechsellage dient. Eine Assoziation erhöhter Werte mit einem ungünstigen neonatalen Outcome wird diskutiert.

Fragestellung

Ziel unserer Arbeit war es, Referenzwerte für Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen für Very low birth weight (<1500 Gramm) - und Extremely low birth weight (<1000 Gramm) - Neugeborene sowie für Neonaten mit intrauteriner Wachstumsretardierung in den ersten 6 Lebenstagen zu erstellen und eine Assoziation zwischen den beiden Blutparametern zu ermitteln. Zusätzlich wurde die Bedeutung der beiden Blutparameter für das neonatale Outcome untersucht. Als letztes wurde die Rolle der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration im Kontext mit weiteren neonatalen prognoserelevanten Parametern analysiert.

Material und Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar, durchgeführt wurde. Es wurden insgesamt 250 Neugeborene zwischen 01/2009 und 12/2012 mit einem Geburtsgewicht <1500 Gramm in die Studie eingeschlossen und hinsichtlich ihrer Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentration in den ersten 6 Lebenstagen sowie ihrem neonatalen Outcome untersucht.

Ergebnisse

Unser Patientenkollektiv umfasste 250 Patienten (123 (49,2%) männlichen und 127 (50,8%) weiblichen Geschlechts) mit 140 (56%) Very low birth weight- und 110 (44%) Extremely low birth weight-Neugeborenen (mittleres Geburtsgewicht: 1048 g \pm 305 g; Spanne: 320-1499 g). Die Normoblasten-Konzentration korrelierte hoch signifikant mit der Serumlaktat-Konzentration. Außerdem bestand eine inverse Korrelation beider Blutparameter mit dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter. Neonaten mit intrauteriner Wachstumsretardierung hatten signifikant höhere Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden Normwerte für verschiedene Gewichtsklassen und Neonaten mit intrauteriner Wachstumsretardierung erstellt. Darüber hinaus wurde eine Korrelation der Blutparameter mit einer höheren Morbidität und Mortalität festgestellt und auf dieser Grundlage Cut-off-Werte für beide Blutparameter berechnet. Zusätzlich konnten weitere prognoserelevante Parameter (Geburtsgewicht, Gestationsalter, intrauterine Wachstumsretardierung, antenatale Steroidgabe, Apgar-Werte nach 5 und 10 Minuten) identifiziert und die Rolle der beiden Blutparameter im multivariaten Modell mit diesen ermittelt werden.

Fazit und Diskussion

In der Behandlung von sehr und extrem Frühgeborenen ist es hilfreich, Normwerte für Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen zu kennen, um diese in die Einschätzung des neonatalen Outcomes einzubeziehen. Neu in unserer Studie ist die hoch signifikante Assoziation der Normoblasten-Konzentration mit der Serumlaktat-

Konzentration. In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige Angaben über Normwerte beider Blutparameter für sehr und extrem unreife Neonaten, dafür jedoch einige Hinweise auf eine mit hohen Werten assoziierte erhöhte neonatale Morbidität und Mortalität, die auch in dieser Studie festgestellt werden konnte. Weitere prognoserelevante Parameter (Geburtsgewicht, Gestationsalter, intrauterine Wachstumsretardierung, antenatale Steroidgabe, Apgar-Werte) zeigten, dass die Prognose Frühgeborener multifaktoriell bedingt ist. Anhand unserer Daten ist ein zusätzlicher Einsatz der beiden Blutparameter im klinischen Alltag zur Beurteilung der Prognose als effektiv einzuschätzen. Im Vergleich ist die Serumlaktat-Konzentration ein besserer Prädiktor für das neonatale Outcome als die Normoblasten-Konzentration, was auch bei Betrachtung der ermittelten Cut-off-Werte sowie der Sensitivität und Spezifität deutlich wurde.

1.2 Summary

Nucleated red blood cells and serum lactate concentrations in very low birth weight and extremely low birth weight infants in the first 6 days of life

Introduction

Nucleated red blood cells are progenitor cells of the red blood cells physiologically seen in the bone marrow of healthy infants, adolescents and adults, but may also appear in the peripheral blood of the fetus and newborn in the early postnatal period - most importantly in premature infants. The appearance of nucleated red blood cells in the peripheral blood is also an indicator of hypoxia in utero. Another important biomarker for poor neonatal outcome constitutes serum lactate. It accumulates under anaerobic conditions. Several studies have demonstrated an association between elevated nucleated red blood cells as well as serum lactate and poor neonatal outcome.

Study purpose

The aim of our study was to define reference values for nucleated red blood cells and serum lactate concentrations during the first 6 days of life in very low birth weight (<1500 grams) and extremely low birth weight (<1000 grams) infants as well as for neonates

with intrauterine growth restriction, and to assess a possible correlation between nucleated red blood cells and serum lactate concentrations. Moreover we investigated whether a potential correlation between these two parameters and neonatal morbidity and mortality exists and looked for further parameters, that influence the neonatal outcome. On top of that we analyzed the role of the nucleated red blood cells and serum lactate concentration in the overall context with these parameters.

Material and Methods

This retrospective study was performed at the Neonatal Intensive Care Unit at Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany. 250 very low birth weight and extremely low birth weight infants born between 01/2009 and 12/2012 were enrolled in this study. We subsequently analyzed nucleated red blood cells and serum lactate concentrations in the first 6 days of life and further important markers relevant for neonatal morbidity and mortality.

Results

In total, 250 patients were included in this study (123 (49.2 %) male; 127 (50.8 %) female). Birth weight ranged from 320 - 1499 grams (mean: 1048 grams \pm 305 grams). We found a high correlation between nucleated red blood cells and serum lactate concentrations. Moreover, we could demonstrate an inverse correlation between the two parameters and birth weight as well as gestational age. Neonates with intrauterine growth restriction had significantly higher nucleated red blood cell and serum lactate concentrations. A set of reference values and percentiles for different birth weight classes and children with intrauterine growth restriction could be generated. On top of that we found a correlation between high nucleated red blood cells and serum lactate concentrations and poor neonatal outcome and determined cut-off values for both parameters. Finally we could find out that further parameters (birth weight, gestational age, intrauterine growth restriction, antenatal steroids, Apgar-Score after 5 and 10 minutes) additionally influence the neonatal outcome.

Conclusion and Discussion

Knowledge of “normal” nucleated red blood cells and serum lactate concentrations is helpful because elevated values may be associated with poor neonatal outcome in preterm infants. This is one of only a few reports that defined systematically a set of reference values for both, nucleated red blood cells and serum lactate concentrations in very and extremely low birth weight infants for the first 6 days of life. Moreover, we highlighted the significant correlation between nucleated red blood cells and serum lactate concentrations in the early postnatal period and emphasized the meaning of both parameters as important biomarkers in this susceptible cohort. On top of that, we found out that many further parameters influence the neonatal outcome and discussed the possibility to insert the nucleated red blood cells and serum lactate concentration in the clinical daily routine in addition to well-established clinical procedures. In comparison, we could demonstrate, that the serum lactate concentration is a better predictor for poor neonatal outcome than the nucleated red blood cells concentration.

2 Einleitung

2.1 Neonatologie allgemein

2.1.1 Epidemiologie

Weltweit ist Frühgeburtlichkeit die Hauptursache für perinatale Morbidität und Mortalität [104]. 2010 kamen insgesamt etwa 15 Millionen Kinder zu früh zur Welt, davon 60% in Südostasien und Subsahara-Afrika. Etwa 1 Million Neugeborene versterben jährlich an den Folgen [11]. Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit nimmt in vielen Regionen zu, was u.a. auf die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften und die häufigere medizinische Indikationsstellung zur frühzeitigen Beendigung einer Schwangerschaft zurückgeführt wird [32]. Weltweit lag die Frühgeburtenrate 2010 in den Industrienationen im Durchschnitt bei 8,6%. Südlich der Sahara lag der Durchschnitt bei 12,3%. Die höchste Frühgeburtenrate war mit 13,6% in Südostasien zu finden und weltweit lag der Durchschnitt 2010 bei 11,1% [11]. Von den 714 574 im Jahre 2015 in Deutschland Geborenen waren 0,62% extrem Frühgeborene, 0,92% sehr Frühgeborene, 7,24% mild zu früh Geborene, 90,69% termingerecht Geborene und 0,53% übertragene Neugeborene. Die Frühgeborenenrate lag 2015 demnach in Deutschland bei insgesamt 8,78% [50]. Mehrlingsschwangerschaften werden im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften wesentlich häufiger als Frühgeburt geboren. Zwischen 2003 und 2006 lag in Deutschland die Frühgeburtenrate bei Mehrlingsschwangerschaften bei 57,4%, wohingegen Einlingsschwangerschaften nur eine Frühgeborenenrate von 10% aufwiesen [104]. Die Inzidenz von Frühgeburtlichkeit ist bei männlichen Feten höher als bei weiblichen [13, 73, 110].

Die Frühgeborenenmedizin ist ein bedeutendes Gebiet im Bereich der Neonatologie. Durch neueste Forschung und modernste Technik ist es heute möglich, Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit ab der 24. Schwangerschaftswoche (SSW), in Ein-

zelfällen auch zwischen der 22. und 24. SSW zu behandeln.

2.1.2 Einteilung nach Geburtsgewicht und Gestationsalter

Entsprechend der SSW bei Geburt werden Neugeborene eingeteilt in übertragene Neugeborene (Geburt nach der vollendeten 42. SSW), Reifgeborene (Geburt zwischen der 37. und 42. vollendeten SSW) und Frühgeborene (Geburt vor der vollendeten 37. SSW). Frühgeborene können wiederum in mild, sehr und extrem Frühgeborene eingeteilt werden:

Einteilung Frühgeborener nach Gestationsalter [72]	
Mild preterm	32. - 36. vollendete SSW
Very preterm	28. - 31. vollendete SSW
Extremely preterm	vor der 28. vollendeten SSW

Tabelle 2.1

Das Gestationsalter eines Neugeborenen wird dabei wie folgt bestimmt: Gestationsdauer: „1. Tag der letzten regulären Menstruation bis zur Geburt. Das Gestationsalter wird in vollendeten Schwangerschaftswochen und Tagen ausgedrückt. Beispiel: 36 2/7 = 36 SSW und 2 Tage (Klinikjargon: 36 + 2)“ [55].

In Deutschland werden Neugeborene ab der 24. SSW im Konsens mit den Eltern in der Regel lebenserhaltend intensivmedizinisch behandelt. Im Falle von zwischen der 22. und 24. SSW Geborenen wird eine gemeinsame Entscheidung über ein lebenserhaltendes oder palliatives Vorgehen mit den Eltern getroffen und vor der 22. SSW wird in der Regel ein palliatives Vorgehen gewählt [20].

Neben der o.g. Einteilung der Neugeborenen entsprechend der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt ist auch die Einteilung nach dem Geburtsgewicht üblich.

Einteilung Neugeborener nach Geburtsgewicht [34]

High birth weight infants (HBW)	>4500 g
Normal birth weight infants (NBW)	2500-4499 g
Low birth weight infants (LBW)	<2500 g
Very low birth weight infants (VLBW)	<1500 g
Extremely low birth weight infants (ELBW)	<1000 g

Tabelle 2.2

2.1.3 Intrauterine Wachstumsretardierung

Das Geburtsgewicht korreliert zwar eng mit dem Gestationsalter [101], weicht jedoch nicht selten von den altersabhängigen typischen Normbereichen ab. Liegt das fetale Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile, ohne dass Pathologien zugrunde liegen, so spricht man von Small for gestational age (SGA-) Kindern. Liegt das fetale Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile und finden sich zusätzlich Pathologien (nicht perzentilengerechtes Wachstum, pathologische Dopplersonographie, Oligohydramnion), liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) vor [21]. Etwa 70% der Feten mit einem Wachstum unterhalb der 10. Perzentile sind SGA-Feten und haben keine erhöhte perinatale Mortalität und Morbidität. Eine echte IUGR sowie ein Wachstum unterhalb der 3. Perzentile geht jedoch mit einem ungünstigen neonatalen Outcome einher [21].

2.1.4 Apgar-Score

Der Apgar-Score dient der Beurteilung des klinischen Status eines Neugeborenen und wird unmittelbar nach der Geburt nach 1, 5 und 10 min. erhoben. Er setzt sich aus folgenden Parametern zusammen: Aussehen/Hautfarbe, Herzfrequenz, Reflexe, Muskeltonus und Respiration, für die jeweils 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können [103]. Anhand des Gesamtwertes kann die Schwere einer Adaptionstörung ermittelt und ggf. weitere Maßnahmen eingeleitet werden.

Schweregrad der Adaptionsstörung nach Apgar-Score [33]	
Apgar 8-10	lebensfrische Kinder: Abtrocknen, Absaugen (wenn erforderlich), Messen, Wiegen und nach ca. 2 Stunden auf die Wochenbettstation verlegen.
Apgar 4-7	mittelgradige Depression: Absaugen, O ₂ -Gabe, evtl. O ₂ -Maske, wenn nötig Intubation.
Apgar 0-3	schwergradige Depression: Intubation, Beatmung, ggf. Herzmassage. Notfallmedikamente.

Tabelle 2.3

2.2 Normoblasten und Serumlaktat bei Frühgeborenen

2.2.1 Normoblasten

Normoblasten sind die Vorläuferzellen von Erythrozyten, welche sich aus einer pluripotenten Stammzelle im Knochenmark entwickeln. Sie besitzen im Gegensatz zu Erythrozyten noch einen Zellkern und werden deshalb auch als Nucleated red blood cells (NRBC) bezeichnet. Im Rahmen der Erythropoese (Reifung der Erythrozyten) stoßen Normoblasten ihren Zellkern aus. Nach dieser E nukleation enthalten sie nur noch RNA (Ribonukleinsäure) und Organellenreste und werden dann als Retikulozyten bezeichnet. Retikulozyten werden in einer Frequenz von etwa 2,5 Millionen pro Sekunde aus dem Knochenmark ins Blut abgegeben, wo sie zu reifen Erythrozyten differenzieren und etwa 120 Tage im Blutkreislauf zirkulieren, bevor sie in Leber, Milz oder Knochenmark durch Makrophagen phagozytiert werden [7]. Die Erythropoese wird durch das Hormon Erythropoetin (EPO), welches in den Nieren und teilweise in der Leber gebildet wird, stimuliert. Die EPO-Produktion wiederum wird durch einen sinkenden Sauerstoffpartialdruck in der Nierenrinde aktiviert [7].

Normalerweise sind im peripheren Blut gesunder Kinder und Erwachsener keine Normoblasten zu finden, da der Zellkern physiologischerweise vor Entlassung der Blutzellen aus dem Knochenmark ausgestoßen wird [18]. Allerdings kann man häufig sowohl

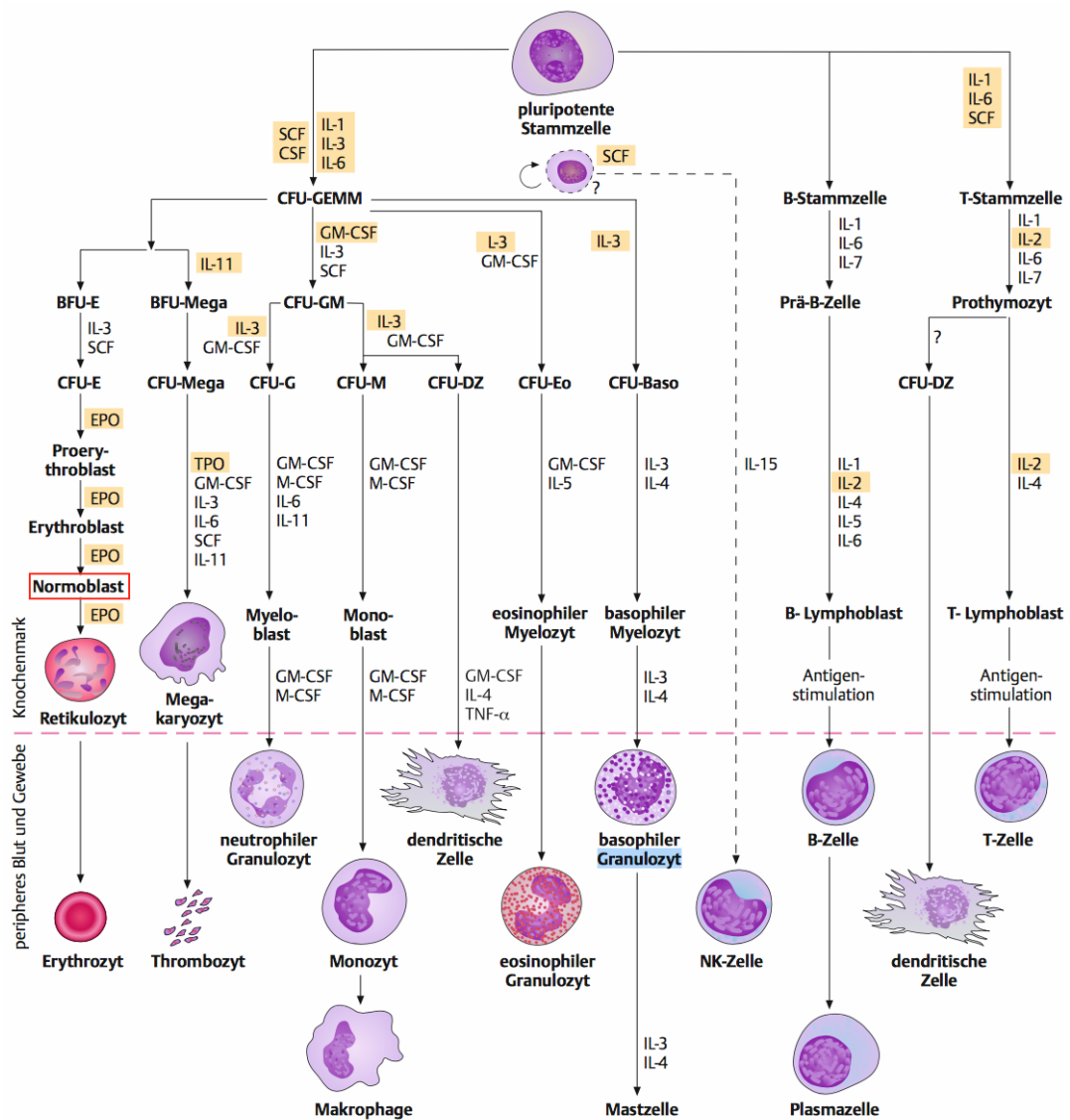


Abbildung 2.1: Hämatopoese

Die Hämatopoese umfasst die Entwicklung von drei Zellreihen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten), die sich alle aus einer pluripotenten Stammzelle entwickeln. Normoblasten enthalten als letzte Reifungsstufe einen Zellkern, den sie noch im Knochenmark ausstoßen, bevor sie dann als Retikulozyten ins periphere Blut abgegeben werden. Schematische Darstellung der Hämatopoese (verändert nach J.C. Behrends *et al.* [7])

bei gesunden Neugeborenen als auch bei Frühgeborenen mit intrauterinen Komplikationen sowie bei IUGR-Neonaten Normoblasten im peripheren Blut finden [12, 81, 99]. Die Normoblasten-Konzentration korreliert dabei mit dem Gestationsalter [16, 81].

Man führt das Auftreten von Normoblasten im peripheren Blut auf einen Sauerstoffmangel mit nachfolgender Steigerung der Erythropoese zurück [27]. Die Normoblasten-Konzentration ist insbesondere ein Indikator für das Vorliegen einer intrauterinen Hypoxie [16, 31, 57, 58, 60, 81, 87]. Typische Komplikationen, die zu einer intrauterinen Hypoxie führen und somit erhöhte Normoblasten-Konzentrationen verursachen können, sind: Plazentainsuffizienz, Schwangerschaftshypertonie, Schwangerschaftsdiabetes, Rhesus-Inkompatibilität, Chorioamnionitis und Nikotinkonsum der Mutter. Darüber hinaus haben verschiedene Studien eine Assoziation zwischen erhöhten Normoblasten-Konzentrationen bei Neugeborenen und einer erhöhten neonatalen Morbidität und Mortalität gezeigt [5, 16, 18, 35, 57, 61, 63, 97].

2.2.2 Serumlaktat

Die Glykolyse ist ein Stoffwechselprozess, bei dem Adenosintriphosphat (ATP), Nicotinamadenindinukleotid (NADH^+/H^+) und Pyruvat gebildet werden. NADH^+/H^+ und Pyruvat werden in der Atmungskette in weiteres ATP, den Treibstoff menschlicher Zellen, umgewandelt. Die Glykolyse findet in allen menschlichen Körperzellen statt. Unter aeroben Bedingungen reagiert Pyruvat zu Acetyl-CoA, welches im Citratzyklus zur weiteren Energiegewinnung abgebaut werden kann. Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat durch die Laktatdehydrogenase (LDH) in die Säure Laktat umgewandelt. Bei diesem Stoffwechselweg handelt es sich um eine Endstrecke, da Laktat nicht weiter abgebaut werden kann und sich im Körper anreichert. Folglich kann es bei einer verstärkten Bildung von Laktat zu einer Übersäuerung des Körpers, einer sogenannten Laktatazidose, kommen.

In der klinischen Medizin kann das Laktat im Serum mittels Blutgasanalyse (BGA), welche eine zentrale Rolle in der Intensivmedizin einnimmt [62], in kurzer Zeit bestimmt werden und Aufschluss über aerobe oder anaerobe Stoffwechselbedingungen geben. Die Serumlaktat-Konzentration wird zusammen mit weiteren Blutparametern z.B. zur

Überwachung auf Intensivstationen, während Operationen oder zur Einschätzung von Notfällen herangezogen. Auch in der Neonatologie spielt die Serumlaktat-Konzentration eine wichtige Rolle: Neben der Überwachung kann sie zusätzlich Hinweise für das Outcome Frühgeborener geben. Normwerte für diese Alterskohorte, insbesondere für VLBW- und ELBW-Neonaten, sind jedoch kaum vorhanden [85].

In verschiedenen Studien wurde untersucht, welchen Einfluss die Serumlaktat-Konzentration auf das Outcome hat. Bei Frühgeborenen [1, 38, 49, 74], bei gesunden Reifgeborenen [105], bei Neonaten nach perinataler Asphyxie [93, 95], nach operativer Versorgung angeborener Herzfehler in den ersten 6 Lebenswochen [14] und Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) in der Neugeborenenperiode [15] wird eine Assoziation hoher Serumlaktat-Konzentrationen mit einem schlechteren Outcome beschrieben. Diese Patientenkollektive vereint die im Krankheitsverlauf auftretenden Gewebshypoxien mit Anstieg der Serumlaktat-Konzentration.

2.3 Typische Komplikationen bei Frühgeborenen

Bei zu früh geborenen Kindern kommt es häufig zu einer Reihe typischer Komplikationen, die vor allem auf die Unreife des kindlichen Organismus zurückzuführen sind. Hierzu gehören die Frühgeborenenretinopathie oder auch Retinopathia praematurorum (ROP), das Atemnotsyndrom (ANS), die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC).

2.3.1 Frühgeborenenretinopathie

Die Frühgeborenenretinopathie (Synonym: Retinopathia praematurorum, engl. retinopathy of prematurity, ROP) ist eine vasoproliferative Netzhauterkrankung, die überwiegend aufgrund der Unreife Frühgeborener (am häufigsten bei Neonaten mit einem Gestationsalter ≤ 28 SSW [44]) auftritt. Normalerweise führt der relative Sauerstoffmangel in utero im Sinne eines physiologischen Reizes zur regelhaften Vaskularisation der Netzhaut in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Durch höhere Sauerstoffpartialdrücke bei Frühgeborenen infolge therapeutischer Sauerstoffgaben werden die Wachstumsfaktoren

VEGF¹ und EPO herabreguliert und der Vaskularisierungsprozess der Retina gehemmt. Durch sinkende Sauerstoffpartialdrücke im weiteren Verlauf kommt es wiederum zu einer Überexpression der Wachstumsfaktoren und einem reaktiven pathologischen Wachstum der retinalen Gefäße (Neovaskularisation) infolge einer überschießenden Produktion von VEGF und EPO [44]. Diese Gefäße zeigen eine erhöhte Vulnerabilität sowie eine Einsprossung in die Netzhaut und den Glaskörper [42] mit folgender Netzhautablösung und Narbenbildung [44].

Weltweit gesehen ist die ROP eine der führenden Gründe für vermeidbare Erblindung [71] und tritt besonders häufig in Entwicklungsländern auf, wo Frühgeborene noch häufig mit wesentlich höheren Sauerstoffkonzentrationen behandelt werden als in den Industrienationen [42]. Neben einem niedrigen Geburtsgewicht und Gestationsalter und der Sauerstofftherapie bei Frühgeborenen gibt es noch weitere Risikofaktoren wie z.B. postnatale Hyperglykämien und neonatale Infektionen. Genetische Faktoren werden in diesem Zusammenhang ebenfalls diskutiert [44]. Die ROP wird in akute Stadien und Narbenstadien eingeteilt.

Stadieneinteilung der akuten ROP nach ICROP² [33]

Stadium 1	Demarkationslinie zwischen peripherer und zentraler Netzhaut
Stadium 2	prominente Leiste: zunehmende Ausdehnung der Demarkationslinie
Stadium 3	prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferation
Stadium 4	partielle traktive (zugbedingte) Abhebung der Netzhaut
Stadium 5	komplette traktive Netzhautabhebung

Tabelle 2.4

Die Einteilung der akuten ROP wird von der Lokalisation im Bezug auf die Papille (Sehnervenkopf) festgemacht, da von dort aus die Vaskularisation erfolgt, welche pathophysiologische Ursache der ROP ist (s.o.).

Während der Therapie mit Sauerstoff ist eine engmaschige Überwachung mittels

¹Vascular Endothelial Growth Factor, für Gefäßwachstum verantwortlich und mit einer erhöhten Vulnerabilität der Gefäße einhergehend; wird bei Sauerstoffmangel vermehrt exprimiert

²International Classification of Retinopathy of Prematurity

BGA, transkutaner Messung der O₂-Sättigung und Kontrolle der O₂-Partialdrücke erforderlich, um das Risiko einer ROP zu senken. Zusätzlich wird bei allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen, einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder einem Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wochen und einer Sauerstoffgabe über drei Tage ein standardisiertes Retinopathie-Screening mittels indirekter Ophthalmoskopie durchgeführt. Die Frühgeborenen werden dabei je nach Befund mehrfach untersucht [33]. Die Stadien 1, 2 und 3 bilden sich bei über 90% der Kinder spontan zurück, während bei mehr als 5 zusammenhängenden Messungen oder 8 vereinzelten Messungen einer ROP im Stadium 3 eine Therapie erforderlich wird.

Therapeutisch kommt neben der zirkulären Laserkoagulation und der Kryotherapie die intravitreale Injektion von anti-VEGF (z.B. Bavacizumab³ [89]) in Betracht. Bei bereits erfolgter Netzhautablösung wird die Entfernung des Glaskörpers während der OP erforderlich, um die Netzhaut wieder anzulegen [47]. Trotz hoher Rückbildungszahlen der ROP kommt es bei einigen ehemaligen Frühgeborenen zu dauerhaften narbigen Veränderungen der Retina. Diese Befunde werden als Narbenstadien bezeichnet.

2.3.2 Postnatales Atemnotsyndrom

Durch die intrauterin verminderte Lungendurchblutung des Feten dauert die Lungenreifung während der Schwangerschaft im Vergleich zur Entwicklung der anderen Organe mit am längsten und führt in der medizinischen Versorgung Frühgeborener zu ganz besonderen Herausforderungen. Bei der intrauterinen Lungenreifung differenzieren sich ab der 7. SSW Epithelzellen. Luftleitende Atemwege und pulmonale Arterien und Venen werden gebildet. Erst zwischen der 17. und 27. SSW entwickeln sich primitive Alveolen und die Differenzierung von Pneumozyten Typ I und II sowie die Bildung der Blut-Luft-Schranke beginnt [53]. Damit es extrauterin nicht zum Kollaps der Alveolen in der Expiration kommt, sind diese normalerweise durch Surfactant („surface active agent“) ausgekleidet. Surfactant ist ein komplexes Gemisch aus Phospholipiden, welches die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und dadurch verhindert, dass sie kollabieren. Es wird in Pneumozyten Typ II gebildet und befindet sich an der Luft-Wasser-

³monoklonaler Antikörper gegen VEGF

Grenze der Alveolen. Neben der Stabilisierung des Alveolarsystems spielt Surfactant auch eine Rolle im bronchoalveolären humoralen Abwehrsystem und enthält antibakterielle und antivirale Komponenten. Die Surfactantproduktion beginnt erst um die 26. Gestationswoche [96] und reicht erst ab der 35. Gestationswoche aus, um die beschriebenen Funktionen vollständig zu erfüllen [47]. Durch die fehlende bzw. ungenügende Surfactant-Produktion bei Frühgeborenen kommt es zu einem Übertritt von Plasma aus den Gefäßen in das pulmonale Gewebe und schließlich in die Alveolen, was zur Behinderung des Gasaustauschs und wiederum zur Inaktivierung von Surfactant führt [28]. Dieser Prozess sowie die mögliche zusätzliche Akkumulation von Plasmaproteinen in den Alveolen, z.B. durch eine weitere Grunderkrankung und notwendige Therapiemaßnahmen, stellen sich histologisch als hyaline Membranen dar [47, 96]. Es entsteht das sogenannte primäre postnatale Atemnotsyndrom (syn. hyalines Membranensyndrom; engl. Respiratory Distress Syndrome, RDS). Das Auftreten eines ANS führt postnatal durch Kollaps der Alveolen zur Atelektasenbildung in der Lunge mit nachfolgender Hypoxie/Hypoxämie und einem Anstieg des CO_2 -Partialdrucks [47]. In der Folge stellt sich eine pulmonale Vasokonstriktion ein, die mit einer herabgesetzten Perfusion der Lunge einhergeht und zu einem Ventilations-Perfusions-Mismatch führen kann [47].

Bei etwa 60% der Frühgeborenen unter der 30. SSW und bei 50 - 80% der Frühgeborenen unter der 28. SSW oder unter 1000 g Geburtsgewicht tritt das primäre postnatale ANS auf [55]. Darüber hinaus kann es durch einen vermehrten Verbrauch von Surfactant, z.B. infolge eines hypovolämischen Schocks, einer perinatalen Asphyxie, Infektionen infolge eines Amnioninfektionssyndroms (AIS), eines Lungenödems, eines Mekoniumaspirationssyndroms (MAS) oder Lungenblutungen, zu einem Mangel an endogenem Surfactant kommen und sich ein sekundäres ANS entwickeln [55].

Das postnatale ANS äußert sich klinisch durch Tachypnoe (Atemfrequenz > 60 - $80/\text{min.}$), Dyspnoe (interkostale, subkostale, sternale Einziehungen, expiratorisches Stöhnen, Nasenflügeln) sowie Hypoxämie und Hyperkapnie [55]. Darüber hinaus kann es zu einer Temperaturdysregulation kommen und ein blass-graues Hautkolorit mit Zyanose auftreten. Auskultatorisch findet sich typischerweise ein abgeschwächtes Atemgeräusch [47].

Zur Diagnosenstellung bedarf es neben der Anamnese und dem klinischen Unter-

suchungsbefund eines Röntgenbildes [55], auf welchem eine Verdichtung des Lungenparenchyms, in schweren Fällen eine sogenannte „weiße Lunge“ erkennbar wird [47]. Ergänzt wird das Röntgenbild durch eine BGA, klinische Chemie und Blutbild sowie eine Echokardiographie [47].

Typische zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen des ANS mit Beatmungspflichtigkeit sind das pulmonale interstitielle Emphysem (PIE), (Spannungs-) Pneumothorax, Pneumomediastinum oder Pneumoperikard, die BPD sowie sekundäre Infektionen bei Beatmung - insbesondere die Pneumonie [47, 55]. Des Weiteren kann es zur Entwicklung eines pulmonal-arteriellen Hochdrucks mit persistierender fetaler Zirkulation kommen [33].

Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß der vorliegenden Ventilations- und Oxygenierungsstörung des Patienten und reicht von der Sauerstoffgabe über nicht invasive Beatmungsformen bis hin zur kontrollierten maschinellen Beatmung - einschließlich einer Hochfrequenzoszillation. Zudem ist die Applikation von Surfactant fast immer erforderlich - entweder mittels neu entwickelter LISA-Methode (Less Invasive Sufactant Administration) oder per INSURE-Methode (Intubation-Surfactant-Rapid-Extubation). Bei pulmonal-arterieller Hypertonie kann bei strenger Indikationsstellung auch die Anwendung von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) erwogen werden. Bevor die Substitutionstherapie mit Surfactant möglich wurde, verstarben etwa 50% der Kinder mit einem ANS [47]. Eine zusätzliche antenatale Verabreichung von Kortikosteroiden in Kombination mit der postnatalen Surfactant-Gabe zeigte in verschiedenen Studien einen positiven Effekt [52, 54]. In einer Metaanalyse konnte die signifikante Senkung des relativen ANS-Risikos nachgewiesen werden [86]. Heute sind antenatale Steroidgaben (z.B. Betamethason) fest in der Prävention und Therapie des postnatalen ANS verankert [84, 98] und werden bei drohender Frühgeburtlichkeit routinemäßig ab der 23 + 5. SSW verabreicht [28]. Zusätzlich sollte eine perinatale Infektion des Kindes durch eine prophylaktische Antibiotikatherapie der Mutter verhindert und ein eventuell bestehender Schwangerschaftsdiabetes optimal eingestellt werden [55].

2.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD tritt in der Regel in Folge eines ANS auf und entsteht auf dem Boden einer pulmonalen inflammatorischen Reaktion mit gesteigerter mikrovaskulärer Permeabilität und zytokininduzierter direkter Schädigung des Lungenparenchyms als Folge von maschineller Beatmung und Sauerstoffgabe. Frühgeborene haben schwächere körpereigene Abwehrmechanismen gegen Oxidanzien, was die Sauerstofftoxizität bei ihnen zusätzlich erhöht [47]. Eine BPD kann grundsätzlich in drei Schweregrade eingeteilt werden (mild, moderat, schwer) in Abhängigkeit der Dauer der Sauerstoffgabe bzw. Atemunterstützung mittels CPAP⁴, High flow Nasenkanülen (HFNC) oder invasiver Beatmung (mindestens 28 Tage) und der Notwendigkeit der Sauerstoffsupplementierung zum Zeitpunkt der vollendeten 36. SSW [47, 51, 67]. Sie ist bei etwa 15 - 30% der Frühgeborenen unter 1000 g oder einem Gestationsalter unter 28 Wochen zu beobachten [30]. Bei Frühgeborenen zwischen der 32. und 34. SSW tritt die Erkrankung nur noch selten auf. Insgesamt ist die Zahl der Erkrankungen in den letzten 20 Jahren zurückgegangen [33].

Klinisch manifestiert sich die BPD typischerweise in einer schwierigen Entwöhnung von der maschinellen Beatmung sowie einer persistierenden (Tachy-) Dyspnoe mit weiterhin bestehendem Sauerstoffbedarf auch nach Beendigung der maschinellen Beatmung. Darüber hinaus kann es zu Apnoen und Bradykardien kommen.

Die BPD wird folgendermaßen klassifiziert:

Klassifikation der BPD nach Jobe und Bancalari, 2001 [51]	
Milde BDP	Sauerstoffbedarf \geq 28 Tage postnatal, FiO_2 ⁵ 21% in der 36. Gestationswoche
Moderate BPD	FiO_2 22% - 29% in der 36. Gestationswoche
Schwere BPD	$\text{FiO}_2 > 30\%$ in der 36. Gestationswoche

Tabelle 2.5

⁴Continuous positive airway pressure

⁵inspiratorische Sauerstofffraktion [%]

Radiologisch imponieren pulmonale Verdichtungen, in schweren Fällen auch zystische Veränderungen - oft liegen sowohl dystelektatische als auch überblähte Lungenareale vor [47].

Frühgeborene mit schwerer BPD können eine pulmonale Hypertonie entwickeln, die zu einer Rechtsherzbelastung führt und in eine kardiale Dekompensation münden kann [47]. Außerdem besteht eine Neigung zu bronchopulmonalen Infekten sowie Gedeih- und Entwicklungsstörungen [33, 47].

Die Therapie der BPD besteht in einer adäquaten Sauerstoffzufuhr, der Reduktion der Flüssigkeitszufuhr mit ggf. diuretischer Therapie, ausreichender Kalorienzufuhr und eventueller Kortikosteroidgabe. Die Rolle verschiedener weiterer Therapien, insbesondere mit Vitamin A, ist Gegenstand aktueller Studien und kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden [68]. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig vom Schweregrad. Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 1% im ersten Jahr nach Entlassung aus der stationären Behandlung [33].

2.3.4 Intraventrikuläre Hirnblutung

Die IVH tritt vor allem bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen auf, da die Blutgefäße durch starkes Wachstum im Bereich der Seitenventrikel im mittleren Schwangerschaftsdrittel eine aufgelockerte Struktur aufweisen [47]. Zusätzlich wird in dieser Region vermehrt VEGF und das Enzym Cyclooxygenase-2 (COX-2)⁶ exprimiert. Die Gefäße im Bereich der Seitenventrikel haben dadurch eine erhöhte Rupturgefahr und führen bei 10 - 20% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen zu einer Hirnblutung, wobei die Blutungsgefahr eine inverse Korrelation mit dem Gestationsalter aufweist und insbesondere in den ersten 7 Lebenstagen am höchsten ist [47]. Durch die steigende Sauerstoffsättigung nach der Geburt wird VEGF postnatal vermindert gebildet, wodurch das IVH-Risiko nach der Geburt abnimmt. Ein in der 24. SSW geborenes Kind hat ein 10-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung als ein in der 30. SSW geborenes [47].

Weitere Risikofaktoren für eine IVH sind neben der Frühgeburtlichkeit perinatale

⁶Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese

Infektionen des Feten (systemische Steigerung der COX-2 Expression), Geburtstraumen, Asphyxie, Hypovolämie, Hypotonie, persistierender Ductus arteriosus Botalli, Blutdruckschwankungen und Pneumothorax [47, 55]. Die IVH wird folgendermaßen eingeteilt:

Stadieneinteilung der IVH nach L.A. Papile [79]	
Stadium 1	isolierte Blutung in die germinale Matrix
Stadium 2	intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation
Stadium 3	intraventrikuläre Blutung mit akuter Ventrikeldilatation
Stadium 4	intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

Tabelle 2.6

Stadieneinteilung der IVH nach DEGUM⁷(seit 1998 in Deutschland) [19]	
Grad 1	subependymale Matrix
Grad 2	intraventrikuläre Blutung <50% des Ventrikelvolumens
Grad 3	intraventrikuläre Blutung >50% des Ventrikelvolumens

Tabelle 2.7

Die IVH wird mit Hilfe der Schädelsonografie diagnostiziert. Leichtere Blutungen (Grad/Stadium 1 + 2) verlaufen häufig klinisch inapparent, können aber trotzdem Entwicklungsverzögerungen nach sich ziehen. Schwerere Blutungen (Grad 3/Stadium 3 + 4) dagegen führen häufiger zu akuten Komplikationen wie Kreislaufdepression infolge des Blutverlustes und Hydrozephalus (Stadium 3 ist definiert als intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation) sowie zu langfristigen neurologischen Einschränkungen wie Zerebralparesen und kognitiven Einbußen.

Prophylaktisch sollten die o.g. Risikofaktoren minimiert oder vermieden werden. Zusätzliche präventive Maßnahmen sind u.a. die antenatale Behandlung mit Steroiden [90, 91] und das verzögerte Klemmen der Nabelschnur nach der Geburt [90]. Sollte ein hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus Botalli vorliegen, so

⁷Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.

ist ein frühzeitiger Verschluss durch Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers (Ibuprofen [78], Indomethacin [17]) anzustreben. Über diese Maßnahmen hinaus ist auf ein "minimal handling" des Frühgeborenen zu achten [90].

2.3.5 Periventrikuläre Leukomalazie

Bei der PVL handelt es sich um eine zystische Degeneration der weißen Hirnsubstanz. Im Bereich der Seitenventrikel kommt es zu Koagulationsnekrosen, die sich in kleinen, multiplen, zum Großteil bilateral auftretenden Läsionen zeigen [40]. Nach etwa zwei Wochen, wenn das zugrunde gegangene Gewebe resorbiert wurde, wird die PVL mittels Sonografie sichtbar. Es bilden sich perlchnurartige Defekte (zystische PVL) der Nervenfasern [47].

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung typischerweise erst im späteren Verlauf. Dabei reicht das klinische Bild betroffener Patienten von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren motorischen Störungen im Sinne einer infantilen Zerebralparese sowie einer Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung.

Risikofaktoren der PVL sind u.a. die Hypokapnie mit einem CO_2 -Partialdruck < 35 mmHg bei beatmeten Neonaten sowie perinatale (auch virale) Infektionen. Das Risiko, an einer PVL zu erkranken, ist innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen nur gering mit der Schwangerschaftsdauer assoziiert und ist bei Neonaten der 28. - 30. SSW am höchsten [47]; bei Reifgeborenen ist das Krankheitsbild hingegen kaum zu finden. Die PVL tritt etwa 10-mal seltener auf als die IVH [47].

2.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis

Die NEC ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende transmurale Entzündung des Dün- und Dickdarms bei Früh- und Neugeborenen multifaktorieller Genese. Die Inzidenz der NEC ist von Land zu Land, vor allem aber auch von Klinik zu Klinik unterschiedlich [69]. Geographische, genetische und ethnische Aspekte sowie Unterschiede in der Behandlungsstrategie werden diskutiert [76, 108]. Insgesamt ist die Inzidenz der NEC und die NEC-bedingte Mortalität in den letzten Jahren gestiegen, was auf die steigende Zahl behandelter ELBW-Neonaten zurückzuführen ist [80, 88].

Zu möglichen Risikofaktoren der NEC gibt es zahlreiche Studien. Als signifikante Risikofaktoren haben sich in einer Metaanalyse ein niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter, Sepsis, Hypotension, ethnische Aspekte, einige oral applizierte Medikamente mit hoher Osmolarität und die vaginale Entbindung herausgestellt [88]. Kontrovers wird weiterhin die Rolle des enteralen Nahrungsaufbaus diskutiert [6, 69].

Durch die genannten Risikofaktoren kann es zu Ischämien des Darms, vor allem der Submukosa, kommen, was eine sekundäre Einwanderung intestinaler bakterieller Erreger begünstigt [75]. Auch der NEC vorausgegangene virale Infektionen (Rotaviren, Enteroviren) wurden beobachtet [47]. Als Folge der Infektion kommt es zu einem Sepsis-üblichen Krankheitsbild. Typisch für die NEC sind im Verlauf auftretende intramurale Lufteinschlüsse (Pneumatosis intestinalis) und ggf. auch Luft in den Portalvenen (Pneumoatosis Vv. portae) [29, 33, 47]. Die NEC ist eine Erkrankung, die vor allem sehr unreife Frühgeborene betrifft und gehäuft in der 2.-3. Lebenswoche auftritt [33]. Ein geblähtes, druckschmerzhaftes Abdomen mit fehlenden Darmgeräuschen, blutige Stühle und durch die Bauchdecke sichtbare, erweiterte Darmschlingen sind Leitsymptome der NEC, wobei der Verlauf häufig schleichend, gelegentlich aber auch fulminant sein kann [108]. Weitere typische Symptome sind Nahrungsverweigerung, galliges Erbrechen, Temperaturinstabilität, Tachypnoe, Apnoen, Bradykardien, Azidose und Schock. Ein gerötetes Abdomen weist auf eine Peritonitis mit Perforation des Darms hin [33, 47].

Wichtige diagnostische Maßnahmen sind die kontinuierliche klinische Kontrolle des Abdomens, des Blutbildes und der Entzündungsparameter, die Abnahme von Blutkulturen und Gerinnungsanalysen zur Feststellung einer Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer Sepsis [33, 47]. Radiologisch sind auf der Abdomenübersichtsaufnahme dilatierte Darmschlingen und in ca. 50% der Fälle die typische Pneumatosis intestinalis und ggf. auch die Pneumatosis Vv. portae zu sehen [29, 33, 47]. Bell *et al.* haben 1978 eine Einteilung der NEC veröffentlicht [8], die von Walsh und Kliegmann modifiziert [102] und in den AWMF-Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin aufgeführt ist [29].

Modifizierte Bell-Klassifikation der NEC [29]			
Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
1a Verdachtsdiagnose NEC	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distension	Normal oder geringgradiger Ileus
1b Verdachtsdiagnose NEC	wie oben	blutige Stühle	wie oben
2a definitive NEC, wenig krank	wie oben	zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen	zusätzlich: Pneumatis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
2b definitive NEC, mäßig krank	zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: portalvenöses Gas, evtl. Aszites
3a fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)	zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: definitiv Aszites
3b fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm perforiert	wie 3a	wie 3a	zusätzlich: Pneumoperitoneum

Tabelle 2.8

Die Therapie der NEC besteht aus einer sofortigen Nahrungskarenz sowie einer breiten antibiotischen Therapie. Zudem sollte eine Magenablaufsonde gelegt und eine Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution begonnen werden [29, 33, 47]. Treten klinische Zei-

chen einer Peritonitis oder eine ausgeprägte Pneumatosis auf, ist die Indikation zur Operation gegeben; ebenso beim Auftreten einer Perforation. Wichtig sind sowohl klinische als auch laborchemische und radiologische Verlaufskontrollen [47].

Die Letalität Frühgeborener zwischen dem 15. und 60. postnatalen Tag wird zum Großteil durch die NEC verursacht, nach dem 60. Lebenstag steht die BPD im Vordergrund [80]. Neonaten mit einer durchgemachten NEC, insbesondere nach notwendiger operativer Versorgung, haben ein höheres Risiko für eine Beeinträchtigung des langfristigen Wachstums und der neuronalen Entwicklung [92].

2.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, Referenzwerte für Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in den ersten 6 Lebenstagen zu entwickeln. Dabei wurde in vier Teilschritten vorgegangen:

Zunächst wurde eine Assoziation der Normoblasten- mit der Serumlaktat-Konzentration untersucht und der Einfluss des Geburtsgewichts und des Gestationsalters auf die beiden Blutparameter analysiert.

Im zweiten Teil wurden auf diesem Ergebnis aufbauend Normwerte für die Normoblasten- und die Serumlaktat-Konzentration in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht und für IUGR-Neonaten entwickelt.

Im dritten Teil wurde eine Assoziation der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration mit dem neonatalen Outcome untersucht und in diesem Zusammenhang Cut-off-Werte für die Blutparameter berechnet.

Als letztes wurde die Rolle der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration im Kontext mit weiteren Faktoren des neonatalen Outcomes (Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, IUGR, antenatale Steroidgabe, Apgar-Werte) untersucht.

3 Material und Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die auf der neonatologischen Intensivstation (neonatal intensive care unit, NICU) des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland, durchgeführt wurde. Die Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nr. 19/16) erteilt.

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die neonatologische Intensivstation versorgt jährlich etwa 60-75 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Für die Studie wurden zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2012 insgesamt 250 VLBW- und ELBW-Neonaten in die Analyse eingeschlossen. Zum Zweck der Datenerhebung wurden sowohl elektronische Patientenakten (SAP Healthcare; SAP ERP 6.0 EHP7, SAP SE, Deutschland) als auch analoge Patientenakten ausgewertet, aus denen für diese Studie relevante antenatale und postnatale Daten erhoben wurden.

Parameter, die Eingang in unsere retrospektive Datenauswertung fanden, waren: Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentration in den ersten 6 Lebenstagen (Tag 1 ist definiert als Tag der Geburt), Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, IUGR, antenatale Steroidgabe und Apgar-Werte. Darüber hinaus wurden relevante neonatale Komplikationen (ROP, BPD, IVH, PVL und NEC) sowie die Mortalität erfasst und kategorial als eingetreten oder nicht eingetreten (bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung) angegeben.

Die IUGR wurde wie folgt definiert: Schätzung des fetalen Gewichts, Bauchumfang oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile mit Oligohydramnion oder pathologi-

schem Umbilikalarterien-Doppler (Pulsatilitätsindex über der 95. Perzentile, fehlender oder inverser enddiastolischer Fluss).

Die Normoblasten-Konzentration [/100 Leukozyten] wurde im Rahmen der täglichen Blutuntersuchung im Zentrallabor des Universitätsklinikums Homburg bestimmt. Blutproben wurden in Monovetten mit 1,6 mg EDTA/ml Blut (micro tube 1.3 ml K3E, Sarsstedt Aktiengesellschaft & Co, Deutschland) gewonnen und zur maschinellen Auszählung der Normoblasten-Konzentration das Gerät Sysmex XE-5000 (Sysmex Corporation, Japan) verwendet. Die Serumlaktat-Konzentration [mmol/l] wurde mittels BGA unter Verwendung des Geräts ABL 800 (Flex blood gas analyzer, Radiometer, Dänemark) direkt auf der neonatologischen Intensivstation bestimmt.

Die Normoblasten- und die Serumlaktat-Konzentration wurden jeweils an den ersten 6 Lebenstagen erfasst. Im Falle der Normoblasten-Konzentration lag pro Tag meistens ein Messwert vor, während bei mehrfach gemessenen Werten jeweils der Mittelwert gebildet wurde. Die Serumlaktat-Konzentration hingegen kann vom Mittelwert nicht repräsentativ wiedergegeben werden, da sie sich abhängig von der Sauerstoffversorgung des Organismus sehr rasch ändern kann. Erhöhte Werte könnten im Falle der Mittelwertberechnung durch eine Normalisierung im Verlauf des Tages unberücksichtigt bleiben. Darüber hinaus variierte die Anzahl der Messungen pro Tag in unserem Kollektiv je nach Krankheitsverlauf teilweise erheblich. Deshalb wurde bei der Serumlaktat-Konzentration der Maximalwert des jeweiligen Tages in die Studie eingeschlossen.

Vereinzelte lagen Fälle mit teilweise fehlenden Angaben zu Blutwerten und Komplikationen vor, die wir aufgrund der Größe des Patientenkollektivs dennoch in alle Analysen einbeziehen konnten.

Alle Patienten wurden nach geltenden Standardprotokollen und Leitlinien unserer neonatologischen Intensivstation behandelt [24].

3.2 Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics (IBM® Corporation, Released 2015. IBM SPSS Statistics for OS X, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corporation, USA) verwendet.

3.2.1 Deskriptive Statistik

Es erfolgte die Analyse des Patientenkollektivs mit Angabe der Parameter Mittelwert (Mw.), Standardabweichung (SD, im Folgenden "±"), Median (Md.) und Interquartilsabstand (IQR) zu Geburtsgewicht und Gestationsalter. Des Weiteren wurde das Kollektiv über die gängige Einteilung in VLBW- und ELBW-Neonaten hinaus nach ihrem Geburtsgewicht in vier Gewichtsklassen eingeteilt und deren Häufigkeiten ermittelt.

Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht	
Gewichtsklasse 1	≤ 749 g
Gewichtsklasse 2	750 - 999 g
Gewichtsklasse 3	1000 - 1249 g
Gewichtsklasse 4	1250 - 1499 g

Tabelle 3.1

Außerdem wurden Geschlecht, IUGR, antenatale Steroidgabe (kein, ein oder zwei Zyklen) und Apgar-Werte sowie die Fallzahlen der Komplikationen ROP, BPD, IVH, PVL, NEC und die Mortalitätsrate erfasst.

3.2.2 Spearman-Korrelation

Zur Untersuchung einer Assoziation der Normoblasten-Konzentration mit der Serumlaktat-Konzentration an den Tagen 1 - 6 sowie der beiden Blurparameter mit dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter wurde eine Korrelation nach Spearman durchgeführt. Zusätzlich wurde das Geburtsgewicht mit dem Gestationsalter korreliert.

3.2.3 Normwertermittlung für Normoblasten und Serumlaktat

Aus den erfassten Werten der Normoblasten-Konzentrationen und der Serumlaktat-Konzentrationen wurden jeweils für die vier Gewichtsklassen und für IUGR-Neonaten Minimum, Maximum, Mittelwert, 50. Perzentile (Median), Interquartilsabstand (IQR) sowie die 25. und 75. Perzentile an den ersten 6 Lebenstagen berechnet. Aufgrund der

schiefen Verteilung unterschieden sich die Mittelwerte stark von den Medianen. Zur Verdeutlichung der schiefen Verteilung wurden Minimum, Maximum und Mittelwert dennoch im Ergebnisteil aufgeführt. Zur Normwertermittlung wurden jedoch nur die Perzentilen verwendet.

Um die Unsicherheit der Perzentilen-Schätzungen anzugeben, wurde das Verfahren der Stichprobenwiederholung (Bootstrapping) verwendet. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels "Bias correction and acceleration", kurz BCa-Methode, berechnet [25].

3.2.4 Binäre logistische Regression - Teil 1

Zusätzlich wurden die Mittelwerte der Normoblasten-Konzentration und die Maximalwerte der Serumlaktat-Konzentration an den Tagen 1 - 6 nach Geburt mit dem Auftreten von ROP, BPD, IVH, PVL und NEC sowie der Mortalität korreliert. Dazu wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Um die Anzahl der statistischen Tests gering zu halten, wurde die Korrelation auf die Tage 2 und 5 beschränkt.

3.2.5 Cut-off-Werte

Mittels des Youden-Index wurden Cut-off-Werte für die Normoblasten-Konzentration und die Serumlaktat-Konzentration im Hinblick auf die jeweils mit den Blutparametern korrelierenden Komplikationen und die Mortalität berechnet. Die Cut-off-Werte zur Mortalität wurden nur für Tag 2, nicht aber für Tag 5 erhoben, um bereits vor Tag 5 verstorbene Patienten nicht auszuschließen. Darüber hinaus wurden für die Cut-off-Werte Sensitivität und Spezifität berechnet.

3.2.6 Binäre logistische Regression - Teil 2

Es erfolgte die Korrelation der Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, IUGR, antenatale Steroidgabe und Apgar-Werte nach 5 und 10 min. mit den Komplikationen ROP, BPD, IVH, PVL und NEC sowie der Mortalität. Mit dieser Analyse wurden weitere, das neonatale Outcome beeinflussende Faktoren identifiziert.

3.2.7 Generalized estimating equation-Analyse

Die Generalized estimating equation-Analyse (GEE-Analyse, dt. verallgemeinerte Schätzungsgleichung) diente der Untersuchung, welche weiteren Parameter im multivariaten Modell als Störfaktoren auf die Korrelation der beiden Blutparameter mit den genannten Komplikationen und der Mortalität wirkten. Dazu berechneten wir, ob sich der Regressionskoeffizient der verallgemeinerten Schätzungsgleichung in der alleinigen Untersuchung des Einflusses erhöhter Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen auf die genannten Komplikationen um mehr als 10% vom Regressionskoeffizienten erhöhter Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen in Kombination mit weiteren Faktoren (Geburtsgewicht, Gestationsalter, IUGR, antenatale Steroidgabe, Apgar-Wert nach 10 min.) unterschied. War dies der Fall, konnte davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem zusätzlichen Faktor um einen Störfaktor handelte.

Des Weiteren konnte mittels GEE-Analyse der Einfluss persistierend hoher Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf (in den ersten 6 Lebenstagen) auf die genannten Komplikationen ermittelt werden. Bezüglich der Mortalität wurde diese Analyse nicht durchgeführt, da die meisten verstorbenen Patienten im Verlauf der ersten 6 Lebenstage, über 50% bereits vor Tag 3 verstorben waren.

3.3 Statistische Signifikanz und p-Wert-Adjustierung

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mittels Odds Ratio (OR), p-Wert (p) und 95%-Konfidenzintervall (KI) analysiert. P-Werte wurden zweiseitig und bei einem Signifikanzniveau von $<5\%$ angesetzt. Aufgrund der möglichen α -Fehler-Inflation durch multiples Testen wurden die p-Werte nach Bonferroni-Holm adjustiert [48]. Einbezogen in diese Prozedur wurden alle von uns festgelegten primären p-Werte, denen in der Fragestellung besondere Bedeutung zukam (Spearman-Korrelation, binäre logistische Regression Teil 1). Die übrigen p-Werte wurden als sekundär eingestuft und nicht in die Adjustierung einbezogen (binäre logistische Regression Teil 2, GEE-Analyse).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die untersuchte Patientengruppe umfasste 250 Patienten (123 (49,2%) männlich und 127 (50,8%) weiblich). Die Spanne des Geburtsgewichts reichte von 320 g bis 1499 g (140 (56%) VLBW-Neonaten, 110 (44%) ELBW-Neonaten; Mw. 1048 g \pm 305 g, Md. 1080 g, IQR 503 g) und das Gestationsalter von 23 bis 35 Wochen, bzw. von 161 bis 245 Tagen (Mw. 203 Tage \pm 18 Tage, Md. 204 Tage, IQR 28 Tage).

In Tabelle 4.1 wird die Fallzahl in den einzelnen Gewichtsklassen und der Anteil von IUGR-Neonaten am Gesamtkollektiv dargestellt.

Häufigkeiten der Gewichtsklassen und IUGR		
Gewichtsklasse	absolute Häufigkeit	Prozent
1 (\leq 749 g)	52	20,8
2 (750 - 999 g)	58	23,2
3 (1000 - 1249 g)	68	27,2
4 (1250 - 1499 g)	72	28,8
IUGR	81	34,8

Tabelle 4.1

Die Apgar-Werte wurden standardmäßig nach 1, 5 und 10 min. erhoben. Im Verlauf der drei Messungen stiegen die Werte auf ≥ 8 . Nur in Gewichtsklasse 2 (750 - 999 g) war nach 10 min. noch einmal ein Abnahme zu beobachten (Abb. 4.1).

Zur antenatalen Steroidgabe wurden folgende Daten erhoben: 44 Fälle (17,6%) bekamen keine Steroide, 54 Fälle (21,6%) erhielten einen und 148 (59,2%) zwei Zyklen.

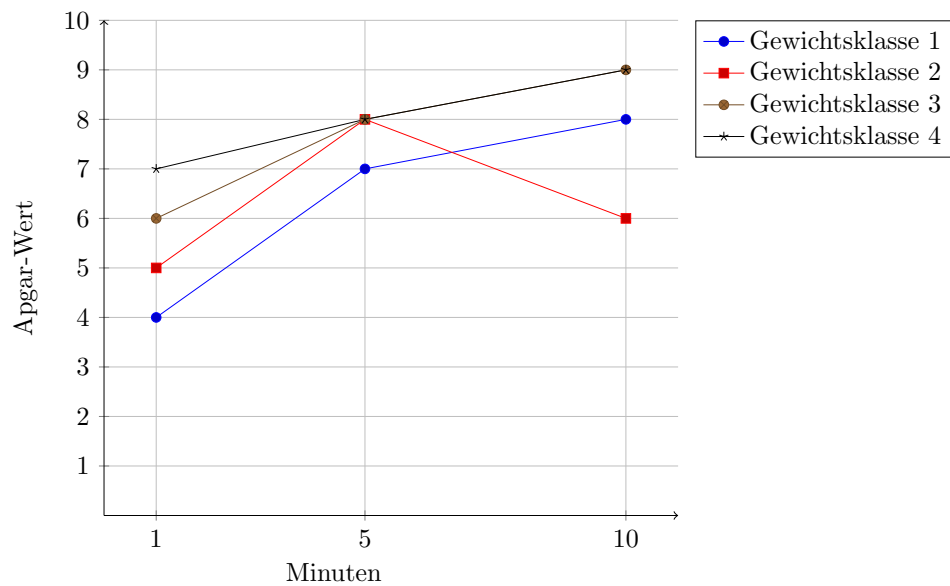


Abbildung 4.1: Entwicklung der Apgar-Werte (Mediane) in den 4 Gewichtsklassen

Interquartilbereiche der Apgar-Mediane

Gewichtsklasse	Apgar 1 min.	Apgar 5 min.	Apgar 10 min.
Gruppe 1 (≤ 749 g)	4	2	1
Gruppe 2 (750 - 999 g)	4	2	1
Gruppe 3 (1000 - 1249 g)	2	2	1
Gruppe 4 (1250 - 1499 g)	2	1	1

Tabelle 4.2

Komplikations- und Mortalitätsraten

Komplikation	absolute Häufigkeit	Prozent
ROP	93	37,2%
BPD	55	22,0%
IVH	55	22,0%
PVL	12	4,8%
NEC	1	0,4%
Mortalität	25	10,0%

Tabelle 4.3

Die Komplikationsraten waren in unserem Patientenkollektiv sehr unterschiedlich hoch. Mit 37,2% trat die ROP am häufigsten auf, während die NEC nur bei einem einzigen Patienten (0,4%) auftrat. Aufgrund der geringen Fallzahl musste die NEC aus weiteren Analysen ausgeschlossen werden.

Die Mortalitätsrate lag bei 10%.

4.2 Korrelationen

4.2.1 Normoblasten und Serumlaktat

Die Spearman-Korrelation zwischen der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration ergab an allen 6 Tagen statistisch hoch signifikante Ergebnisse.

Normoblasten und Serumlaktat		
Tag	Korrelationskoeffizient	p-Wert
1	0,328	< 0,001
2	0,461	< 0,001
3	0,597	< 0,001
4	0,558	< 0,001
5	0,569	< 0,001
6	0,474	< 0,001

Tabelle 4.4

4.2.2 Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter

In der Spearman-Korrelation war sowohl die Normoblasten- als auch die Serumlaktat-Konzentration hoch signifikant mit dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter assoziiert. Zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter lag ebenfalls eine hoch signifikante Korrelation vor (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,78; $p < 0,001$).

Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter

	Tag		Geburtsgewicht	Gestationsalter
Normoblasten-Konzentration	1	Korrelationskoeffizient	-0,449	-0,220
		p-Wert	< 0,001	0,032
	2	Korrelationskoeffizient	-0,579	-0,380
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	3	Korrelationskoeffizient	-0,623	-0,499
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	4	Korrelationskoeffizient	-0,539	-0,532
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	5	Korrelationskoeffizient	- 0,489	-0,476
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	6	Korrelationskoeffizient	-0,377	-0,388
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
Serumlaktat-Konzentration	1	Korrelationskoeffizient	-0,369	-0,257
		p-Wert	< 0,001	0,001
	2	Korrelationskoeffizient	-0,461	-0,394
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	3	Korrelationskoeffizient	-0,489	-0,440
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	4	Korrelationskoeffizient	-0,462	-0,430
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	5	Korrelationskoeffizient	- 0,494	-0,466
		p-Wert	< 0,001	< 0,001
	6	Korrelationskoeffizient	-0,510	-0,473
		p-Wert	< 0,001	< 0,001

Tabelle 4.5

4.3 Normwerte

Die folgenden Tabellen stellen die ermittelte Verteilung der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration innerhalb der ersten 6 Lebenstage für die verschiedenen Gewichtsklassen und für IUGR-Neonaten dar. Zur Normwertermittlung wurden die 25., 50. und 75. Perzentilen verwendet und zusätzlich die mittels Bootstrapping-Methode berechneten 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

In allen vier Gewichtsklassen sowie in der Gruppe der IUGR-Neonaten war sowohl bei der Normoblasten-Konzentration als auch bei der Serumlaktat-Konzentration ein insgesamt abnehmender Trend über die ersten 6 Lebenstage zu beobachten. In Gewichtsklasse 1 (≤ 749 g) war jedoch zunächst ein deutlicher Anstieg der Normoblasten-Konzentration bis Tag 3 zu verzeichnen. Die Serumlaktat-Konzentration stieg in Gewichtsklasse 3 (1000-1249 g) zunächst bis Tag 2 an.

IUGR-Neonaten hatten darüber hinaus an den Tagen 1 - 3 signifikant höhere Normoblasten-Konzentrationen als Nicht-IUGR-Neonaten (Tag 1 $p < 0,001$, Tag 2 $p < 0,001$, Tag 3 $p = 0,003$) und an den Tagen 4 - 6 noch gering höhere Werte. Die Serumlaktat-Konzentration war bei IUGR-Neonaten an Tag 1 zunächst signifikant höher als bei Nicht-IUGR-Neonaten ($p = 0,007$), während sie an Tag 3 sogar leicht niedriger war. An den Tagen 2, 4 und 5 lag sie nur gering über denen der Nicht-IUGR-Neonaten. Innerhalb der IUGR-Neonaten gab es an Tag 5 noch einmal einen geringen Anstieg der Serumlaktat-Konzentration.

Abgesehen von diesen deutlichen Unregelmäßigkeiten gab es insbesondere bei den Perzentilenkurven immer wieder sehr geringe Anstiege.

In den folgenden Graphen und Tabellen wurden die relevanten Parameter für die beschriebenen Patientengruppen zusammengefasst.

4.3.1 Normoblasten

Verteilungsparameter der Normoblasten-Konzentration [/100 Leukozyten]							
Gewichtsklasse	Tag	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	P50	IQR
1 (≤ 749 g)	1	48	7,0	1810,0	189,8	48,0	210,3
	2	48	4,0	951,0	256,0	60,0 ↑↑	256,3
	3	44	4,0	1387,0	181,7	67,5 ↑↑	198,5
	4	43	2,0	1083,0	121,7	30,0	112,0
	5	33	1,0	970,0	62,5	10,0	37,5
	6	33	0,0	223,0	16,0	4,0	13,5
2 (750-999 g)	1	39	4,0	766,0	105,4	57,0	90,0
	2	54	1,0	939,0	77,9	25,5	71,0
	3	51	1,0	896,0	70,2	19,0	37,0
	4	48	1,0	869,0	65,2	14,0	27,3
	5	46	1,0	361,0	30,7	6,0	13,0
	6	35	0,0	712,0	33,2	4,0	10,0
3 (1000-1249 g)	1	58	2,0	990,0	52,5	18,0	27,8
	2	57	2,0	1091,0	44,1	11,0	22,5
	3	58	1,0	637,0	31,1	7,0	15,3
	4	48	0,0	191,0	19,6	4,0	15,0
	5	38	1,0	83,0	9,0	3,0	5,3
	6	37	0,0	37,0	3,8	2,0	2,0
4 (1250-1499 g)	1	58	0,0	163,0	25,7	14,0	29,3
	2	64	0,0	110,0	11,5	5,5	9,0
	3	50	0,0	38,0	5,7	4,0	5,0
	4	45	0,0	28,0	5,3	2,0	4,0
	5	37	0,0	16,0	2,7	2,0	2,0
	6	28	0,0	12,0	2,3	1,0	3,8
IUGR	1	19	8,0	163,0	25,7	61,0	29,3
	2	19	2,0	1091,0	140,0	56,0	217,0
	3	19	1,0	437,0	97,7	44,0	115,0
	4	19	0,0	584,0	74,0	18,0	78,0
	5	19	0,0	360,0	34,4	8,0	29,0
	6	19	0,0	63,0	10,1	5,0	13,0

Tabelle 4.6

Perzentilen der Normoblasten-Konzentration [/100 Leukozyten]							
Gewichtsklasse	Tag	P25	95%-KI	P50	95%-KI	P75	95%-KI
1 (≤ 749 g)	1	26	21 - 32	48	32 - 100	236	71 - 388
	2	18	9 - 34	60 ↑	32 - 155	275 ↑	138 - 431
	3	14	8 - 42	68 ↑	33 - 126	213	122 - 441
	4	9	6 - 14	30	15 - 44	121	47 - 294
	5	3	2 - 7	10	7 - 17	41	17 - 111
	6	2	2 - 2	4	3 - 11	16	8 - 21
2 (750-999 g)	1	17	8 - 35	57	28 - 85	107	85 - 189
	2	13	8 - 17	26	17 - 41	84	42 - 112
	3	10	6 - 17	19	17 - 32	47	32 - 84
	4	5	3 - 10	14	10 - 22	33	22 - 56
	5	3	3 - 3	6	4 - 10	16	14 - 16
	6	1	1 - 1	4	4 - 4	11	6 - 23
3 (1000-1249 g)	1	11	8 - 13	18	13 - 27	39	28 - 60
	2	5	4 - 8	11	8 - 17	27	18 - 49
	3	2	2 - 3	7	5 - 7	18	10 - 34
	4	2	2 - 3	4	4 - 4	17	8 - 29
	5	1	1 - 2	3	2 - 4	6	4 - 20
	6	1	0 - 2	2	1 - 3	3	2 - 6
4 (1250-1499 g)	1	7	6 - 7	14	12 - 14	36	23 - 47
	2	3	3 - 3	6	4 - 7	12	8 - 16
	3	1	1 - 2	4	3 - 4	6	6 - 9
	4	1	1 - 2	2	2 - 3	5	4 - 11
	5	1	1 - 1	2	1 - 3	3	2 - 6
	6	0	0 - 0	1	1 - 1	4	2 - 5
IUGR	1	42	20 - 60	61	52 - 130	231	68 - 314
	2	17	6 - 56	56	22 - 157	234	81 - 407
	3	11	4 - 43	44	12 - 120	126	53 - 319
	4	4	2 - 10	18	4 - 47	82	28 - 201
	5	3	1 - 7	8	4 - 24	32	11 - 61
	6	1	0 - 5	5	4 - 5	14	5 - 24

Tabelle 4.7

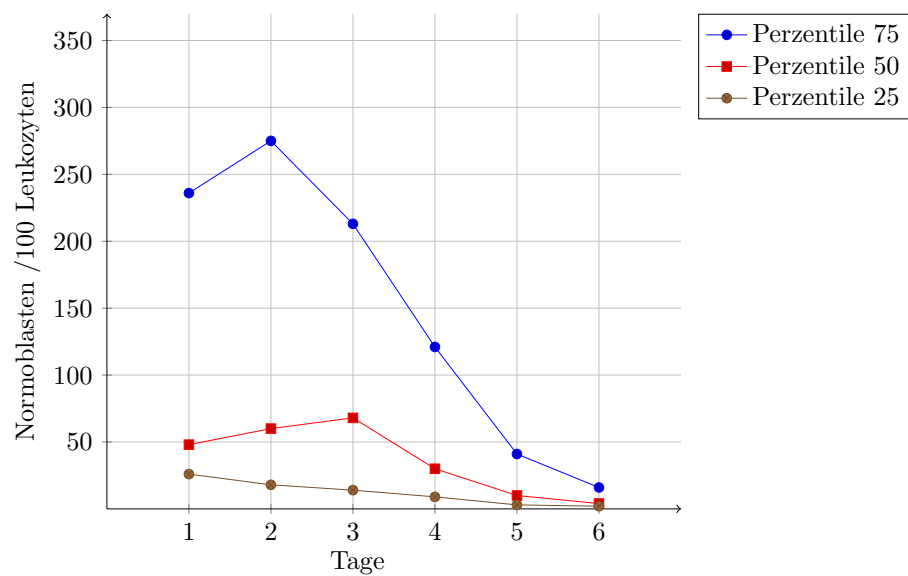


Abbildung 4.2: Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 1 (≤ 749 g)

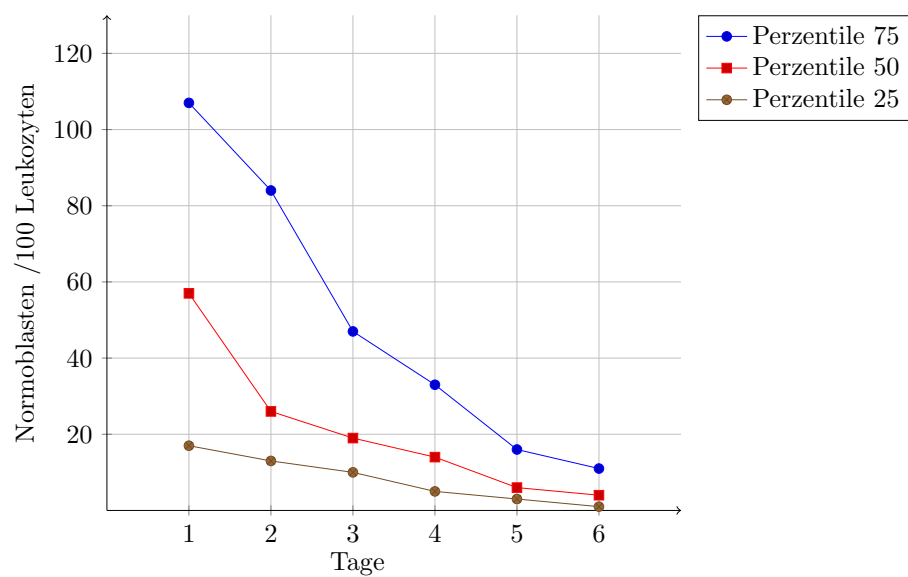


Abbildung 4.3: Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 2 (750 - 999 g)

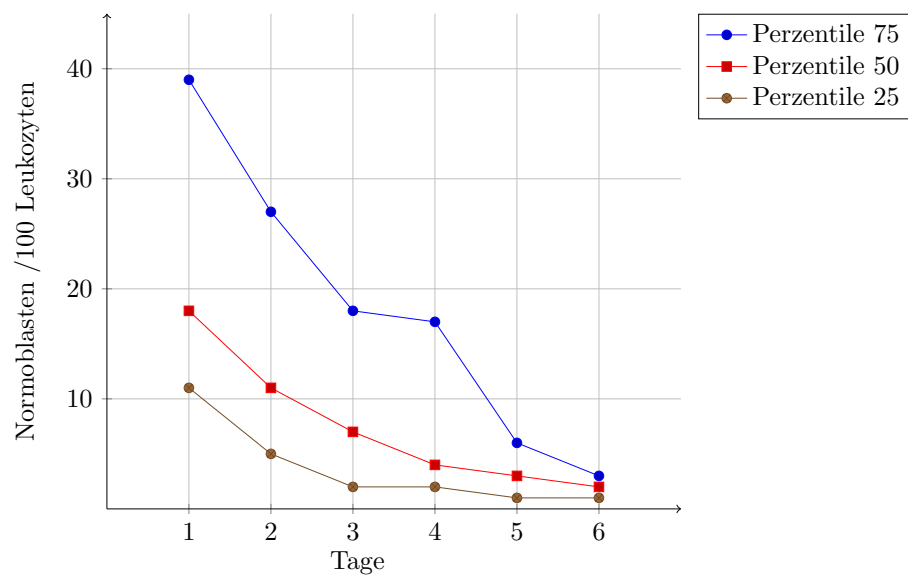


Abbildung 4.4: Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 3 (1000 - 1249 g)

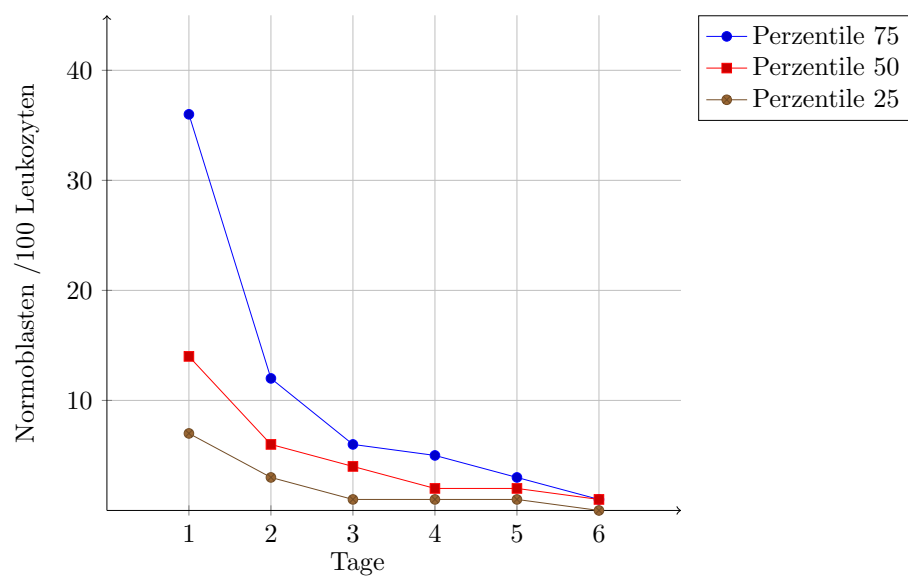


Abbildung 4.5: Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 4 (1250 - 1499 g)

4.3.2 Serumlaktat

Verteilungsparameter der Serumlaktat-Konzentration [mmol/l]							
Gewichtsklasse	Tag	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	P50	IQR
1 (≤ 749 g)	1	48	1,5	28,0	8,2	6,1	6,9
	2	48	1,8	41,0	8,8	6,0	7,4
	3	45	1,7	24,0	7,2	4,2	5,1
	4	42	1,7	31,0	6,0	4,3	3,1
	5	40	1,3	10,9	4,4	4,0	3,3
	6	38	1,1	56,0	5,6	3,7	2,6
2 (750-999 g)	1	52	1,1	38,0	5,5	4,0	3,5
	2	54	1,4	57,0	6,4	3,7	3,4
	3	52	1,3	24,0	4,8	3,3	3,3
	4	51	1,1	10,9	3,4	2,7	2,2
	5	50	0,9	10,1	3,0	2,8	2,0
	6	49	0,7	9,0	2,7	2,3	1,4
3 (1000-1249 g)	1	66	1,1	14,2	3,6	3,0	1,9
	2	68	1,3	14,0	3,8	3,2 ↑	2,4
	3	68	1,0	10,3	2,9	2,5	1,7
	4	68	1,0	12,1	2,6	2,2	1,4
	5	66	0,8	5,7	2,3	2,1	1,5
	6	66	0,7	4,9	1,9	1,6	1,0
4 (1250-1499 g)	1	70	0,9	17,0	3,4	2,8	1,9
	2	70	0,9	38,0	3,4	2,6	1,3
	3	69	1,3	10,2	3,4	2,0	1,0
	4	69	1,2	5,0	2,4	2,0	1,1
	5	68	1,0	11,9	2,0	1,6	1,0
	6	66	0,8	4,2	1,	1,6	0,6
IUGR	1	19	1,1	22,0	4,9	3,9	3,4
	2	19	1,3	14,1	4,4	3,4	2,7
	3	19	1,0	10,7	3,3	2,5	2,3
	4	19	1,2	12,5	3,1	2,5	1,7
	5	19	1,0	10,9	2,9	2,5	1,9
	6	19	0,9	18,0	2,6	2,2	1,4

Tabelle 4.8

Perzentilen der Serumlaktat-Konzentration [mmol/l]							
Gewichtsklasse	Tag	P25	95%-KI	P50	95%-KI	P75	95%-KI
1 (≤ 749 g)	1	3,5	2,6 - 4,6	6	4,6 - 8,6	10,4	8 - 14,7
	2	3,4	2,9 - 4,7	6	4,4 - 7,5	10,8 \uparrow	7,2 - 14,1
	3	3	2,3 - 3,5	4,2	3,5 - 6,2	8,1	6,2 - 16,9
	4	2,8	2,4 - 3,6	4,3 \uparrow	3,3 - 4,7	5,8	4,7 - 9,6
	5	2,7	2,1 - 3,3	4	3,3 - 5,1	5,9 \uparrow	5,1 - 6,7
	6	2,7	2,3 - 3,4	3,7	3,1 - 4,2	5,3	4,2 - 6,2
2 (750-999 g)	1	2,7	1,9 - 3,3	4	3,7 - 4,7	6,2	4,9 - 8,5
	2	2,9 \uparrow	2,4 - 3,3	3,7	3,3 - 4,5	6,3 \uparrow	4,5 - 10,7
	3	2,3	2,1 - 2,8	3,3	2,7 - 4,5	5,6	4,4 - 7,2
	4	2,1	2,1 - 2,1	2,7	2,2 - 3,3	4,3	3,3 - 4,9
	5	1,9	1,6 - 2,4	2,8	2,4 - 3,4	3,9	3,5 - 4
	6	1,7	1,6 - 1,8	2,3	2 - 2,7	3,1	2,7 - 3,6
3 (1000-1249 g)	1	2,1	2,1 - 2,2	3	2,4 - 3,4	4	3,5 - 4,9
	2	2,2 \uparrow	2 - 2,5	3,2 \uparrow	2,6 - 3,7	4,7 \uparrow	3,7 - 5,8
	3	1,7	1,5 - 2,2	2,5	2,3 - 2,8	3,4	2,9 - 4
	4	1,6	1,6 - 1,8	2,2	1,9 - 2,3	3	2,4 - 3,5
	5	1,4	1,3 - 1,8	2,1	1,9 - 2,2	2,9	2,5 - 3
	6	1,3	1,2 - 1,5	1,6	1,5 - 1,8	2,3	2,1 - 2,5
4 (1250-1499 g)	1	2,1	2 - 2,3	2,8	2,5 - 3,2	4	3,3 - 4,6
	2	2,2	2 - 2,5	2,6	2,5 - 2,7	3,4	2,9 - 4
	3	1,7	1,6 - 1,8	2	1,9 - 2,2	2,6	2,3 - 3,2
	4	1,5	1,4 - 1,7	2	1,8 - 2	2,6	2,2 - 3,3
	5	1,4	1,2 - 1,5	1,6	1,5 - 1,6	2,4	1,9 - 2,6
	6	1,3	1,2 - 1,3	1,6	1,5 - 1,6	1,9	1,8 - 2,2
IUGR	1	2,65	2,4 - 3,13	3,9	3,4 - 4,35	6,05	4,6 - 7,25
	2	2,5	2,13 - 2,9	3,4	3 - 4	5,2	4,2 - 6,83
	3	1,9	1,8 - 1,9	2,5	2,25 - 2,8	4,15	3,18 - 4,65
	4	1,9	1,8 - 2	2,2	2 - 2,3	3,2	2,7 - 3,6
	5	1,5	1,4 - 1,9	2,5 \uparrow	2,2 - 2,97	3,7	3,1 - 4,2
	6	1,5	1,3 - 1,7	2,2	2,1 - 2,2	2,85	2,3 - 3,6

Tabelle 4.9

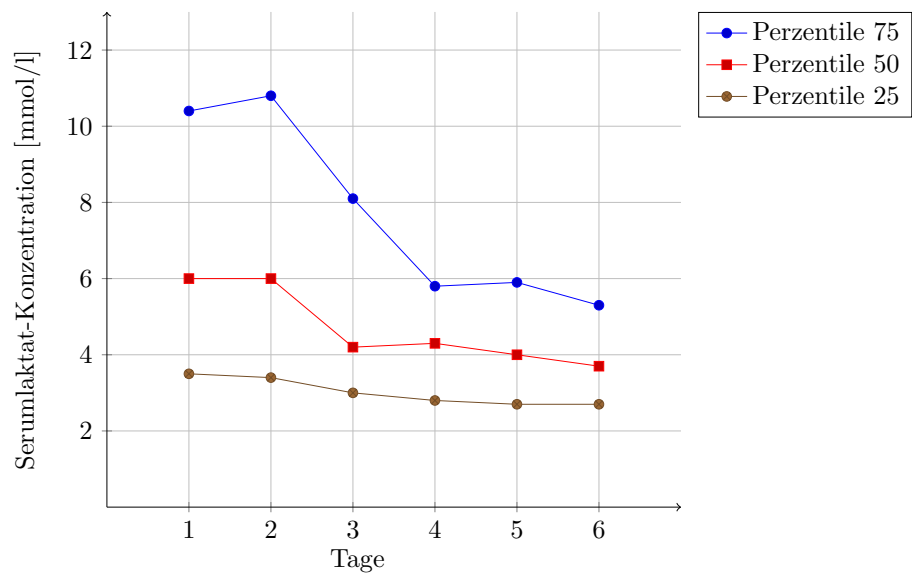


Abbildung 4.6: Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 1 (≤ 749 g)

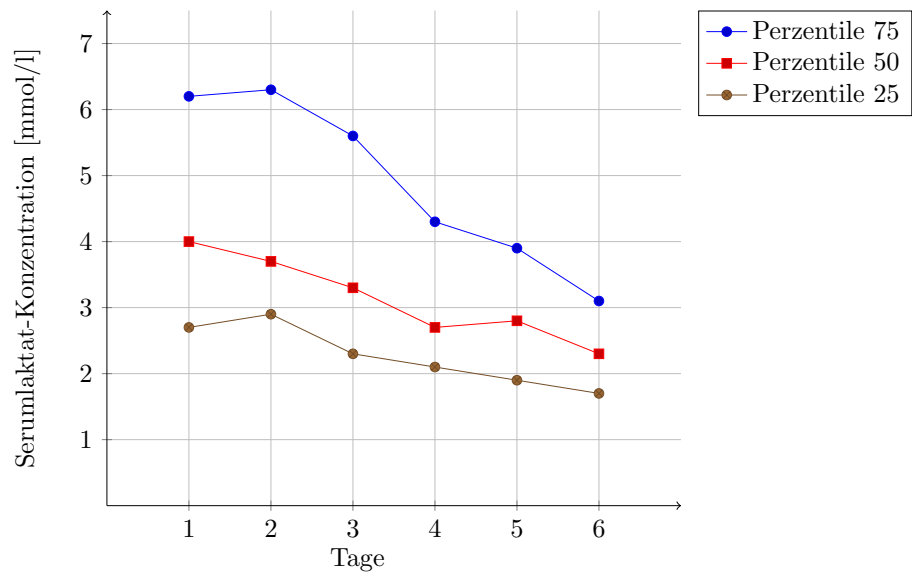


Abbildung 4.7: Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 2 (750 - 999 g)

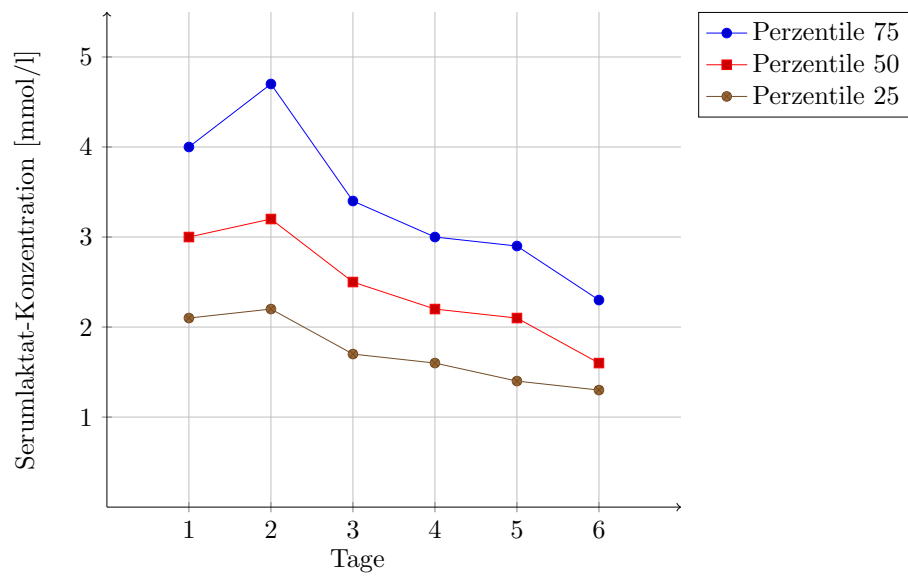


Abbildung 4.8: Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 3 (1000 - 1249 g)

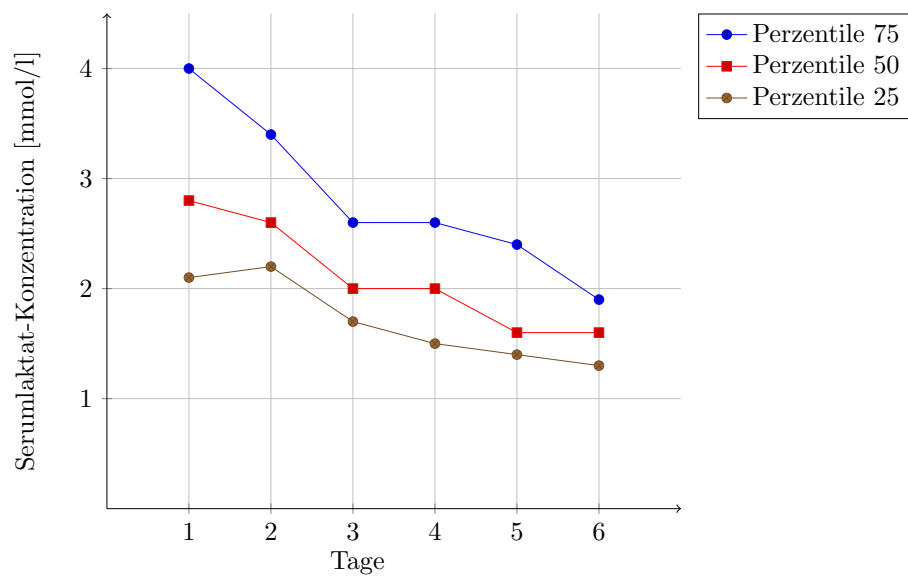


Abbildung 4.9: Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 4 (1250 - 1499 g)

4.3.3 Normwerte für IUGR-Neonaten

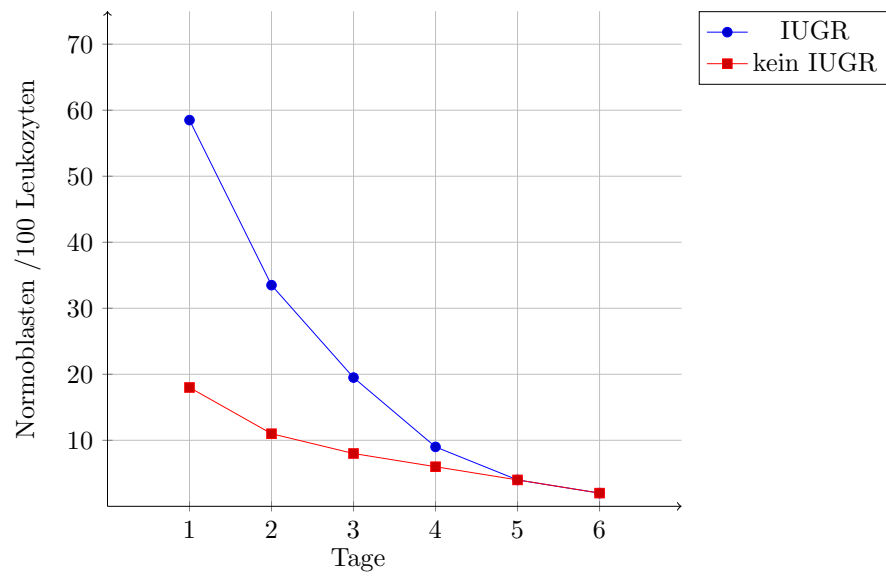


Abbildung 4.10: 50%-Perzentilen: Normoblasten für IUGR- und Nicht-IUGR-Neonaten

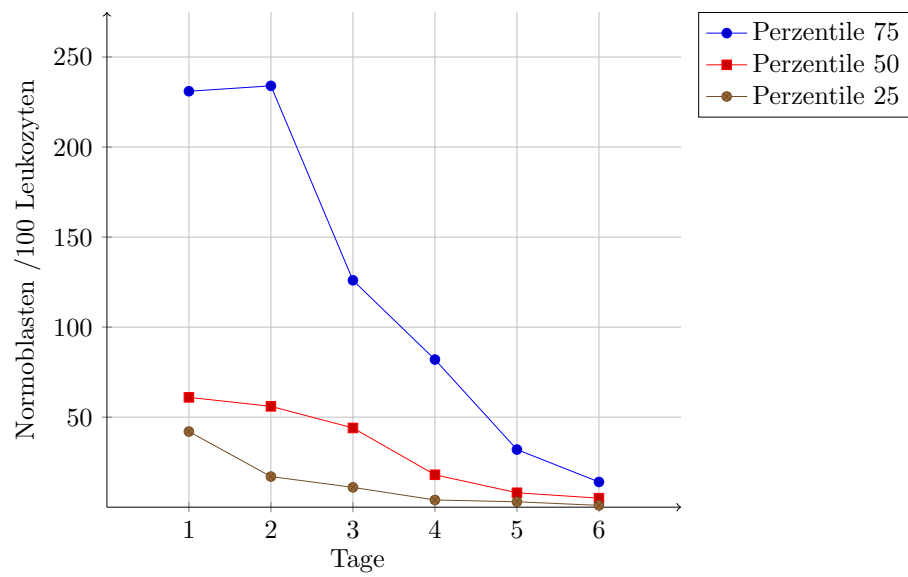


Abbildung 4.11: Perzentilenkurven: Normoblasten für IUGR-Neonaten

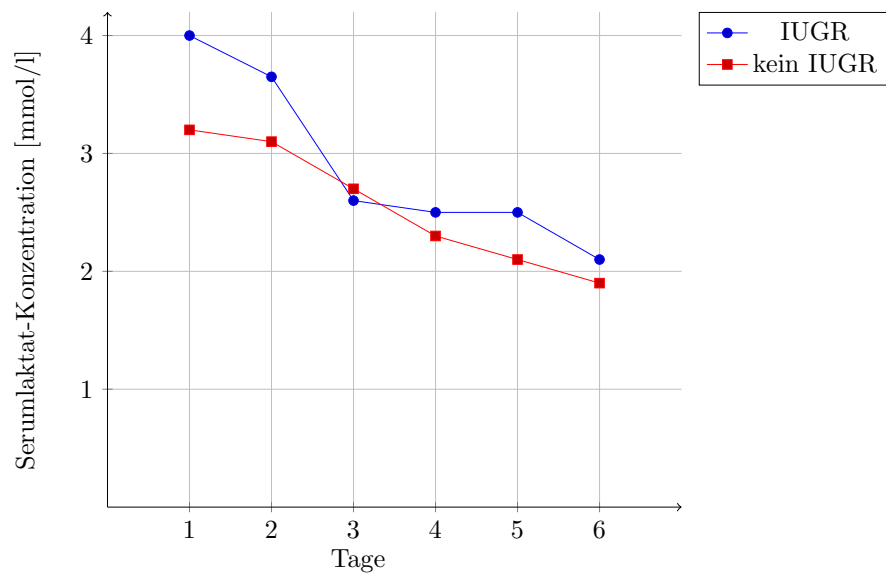


Abbildung 4.12: 50%-Perzentilen: Serumlaktat für IUGR- und Nicht-IUGR-Neonaten

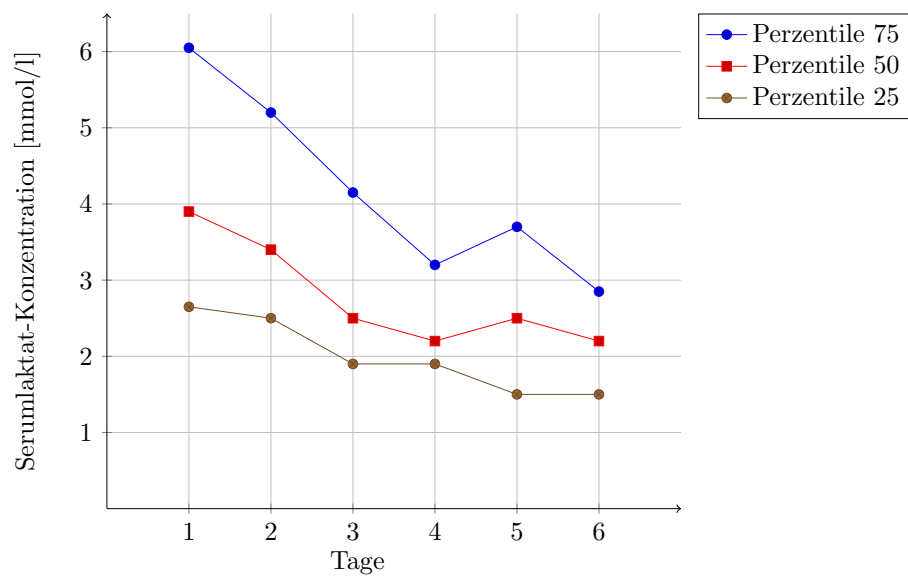


Abbildung 4.13: Perzentilenkurven: Serumlaktat für IUGR-Neonaten

4.4 Normoblasten, Serumlaktat und das neonatale Outcome

4.4.1 Normoblasten

Normoblasten-Konzentration und Outcome			
		Tag 2	Tag 5
ROP	OR	1,004	1,021
	p-Wert	0,264	0,469
	95%-KI	1,001-1,007	1,001-1,013
BPD	OR	1,001	1,001
	p-Wert	1,0	1,0
	95%-KI	0,999-1,003	0,999-1,002
IVH	OR	1,000	1,001
	p-Wert	0,76	1,0
	95%-KI	1,000-1,003	0,998-1,003
PVL	OR	1,002	1,001
	p-Wert	0,54	1,0
	95%-KI	1,000-1,004	0,999-1,005
Mortalität	OR	1,004	1,008
	p-Wert	< 0,001	0,264
	95%-KI	1,002-1,006	1,001-1,014

Tabelle 4.10

Erhöhte Normoblasten-Konzentrationen an den Tagen 2 und 5 hatten in der binären logistischen Regression keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der genannten Komplikationen, korrelierten jedoch hoch signifikant mit einer erhöhten Mortalität (Tag 2).

4.4.2 Serumlaktat

Serumlaktat-Konzentration und Outcome			
		Tag 2	Tag 5
ROP	OR	1,126	1,438
	p-Wert	0,181	0,017
	95%-KI	1,024-1,237	1,162-1,779
BPD	OR	1,009	1,280
	p-Wert	1,0	0,044
	95%-KI	0,965-1,055	1,086-1,510
IVH	OR	1,074	1,472
	p-Wert	0,056	< 0,001
	95%-KI	1,023-1,128	1,032-1,277
PVL	OR	0,997	1,135
	p-Wert	1,0	1,0
	95%-KI	0,908-1,095	0,924-1,188
Mortalität	OR	1,409	2,145
	p-Wert	< 0,001	< 0,001
	95%-KI	1,242-1,599	1,542-2,985

Tabelle 4.11

Hohe Serumlaktat-Konzentrationen korrelierten in der binären logistischen Regression mit dem Auftreten einer ROP, BPD und IVH (Tag 5) und ebenfalls hoch signifikant mit einer erhöhten Mortalität (Tag 2 und 5).

4.4.3 Cut-off-Werte

In Tabelle 4.12 sind die Cut-off-Werte der beiden Blutparameter aufgeführt. Es wurden nur Werte für mit den beiden Blutparametern korrelierende Faktoren des neonatalen Outcomes berechnet. Für die Normoblasten-Konzentration wurde ein Cut-off-Wert für die Mortalität an Tag 2 bestimmt und für die Serumlaktat-Konzentration wurden Cut-off-Werte für die Mortalität an Tag 2 und die korrelierenden Komplikationen an Tag 5 berechnet.

Cut-off-Werte				
	Mortalität Tag 2	ROP Tag 5	BPD Tag 5	IVH Tag 5
Normoblasten [/100 Leukozyten]	89,5			
Serumlaktat [mmol/l]	8,5	3,0	2,8	2,8

Tabelle 4.12

In Abb. 4.14 sind die ROC-Kurven, aus denen die in Tabelle 4.12 aufgeführten Cut-off-Werte hervorgingen, dargestellt. An Tag 2 hatte die Serumlaktat-Konzentration für die Mortalität eine höhere Sensitivität (69,6%) und Spezifität (93,5%) als die Normoblasten-Konzentration (Sensitivität: 68,2%; Spezifität: 89%).

Anhand der Graphen lässt sich ebenfalls erkennen, dass die ROC-Kurven der Serumlaktat-Konzentration für die Komplikationen ROP und BPD näher an der Bezugsdiagonalen verlaufen als die Kurven für die IVH und die Mortalität. Die Werte für die Sensitivität (ROP: 70,3%; BPD: 78,8%) und/oder die Spezifität (ROP: 55,5%; BPD: 51,3%) oder die Kombination aus beiden Werten waren für die Komplikationen ROP und BPD ungünstiger.

Die höchste Sensitivität hatte die Serumlaktat-Konzentration mit 94,2% für die IVH (Spezifität: 43,9%). Die höchste Spezifität hatte ebenfalls die Serumlaktat-Konzentration mit 93,5% für die Mortalität (Sensitivität: 69,6%).

Insgesamt hatte die Serumlaktat-Konzentration eine bessere Vorhersagekraft als die Normoblasten-Konzentration.

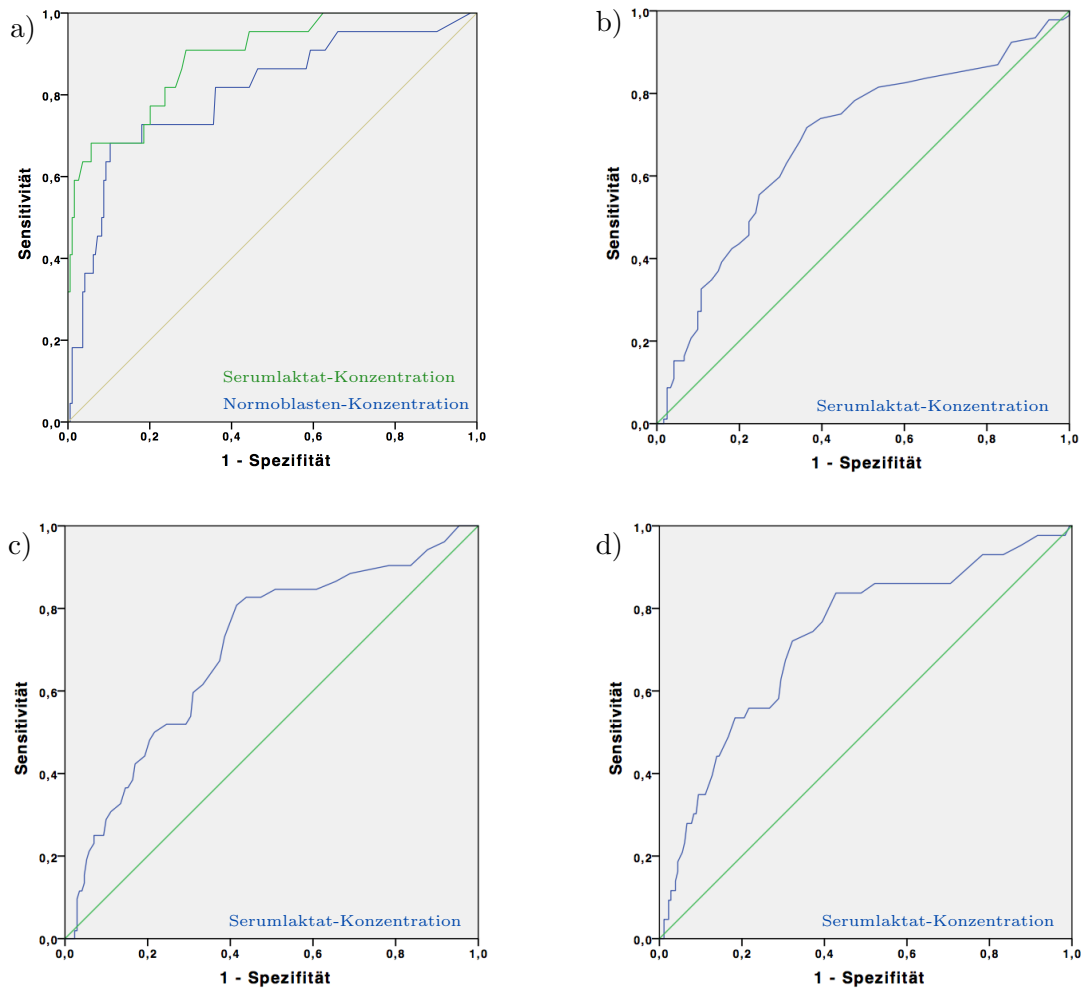


Abbildung 4.14: ROC-Kurven: Normoblasten und Serumlaktat

- a) Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentration Tag 2 für Mortalität
- b) Serumlaktat-Konzentration Tag 5 für ROP
- c) Serumlaktat-Konzentration Tag 5 für BPD
- d) Serumlaktat-Konzentration Tag 5 für IVH

4.5 Normoblasten und Serumlaktat im Kontext mit weiteren Faktoren des neonatalen Outcomes

4.5.1 Weitere Einflussfaktoren des neonatalen Outcomes

In diesem Teil der Studie wurden mittels binärer logistischer Regression weitere neonatale Parameter und ihr Einfluss auf die genannten Komplikationen und die Mortalität untersucht. Folgende Parameter wurden in diese Analyse einbezogen:

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter
- Geschlecht
- IUGR
- antenatale Steroidgabe
- Apgar-Werte nach 5 und 10 min.

Ein hohes Geburtsgewicht und Gestationsalter ging mit einem nach unseren statistisch hoch signifikanten Ergebnissen niedrigeren Risiko für die Komplikationen ROP, BPD und IVH und einer niedrigeren Mortalität einher (Tabelle 4.13 und 4.14). Das Geschlecht zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die beschriebenen Komplikationen und die Mortalität ($p > 0,05$). Im Bezug auf die IUGR lag nur eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer IVH vor (RK=1,077, OR=2,936, $p=0,004$, 95%-KI=1,397-6,173). Um zu erfassen, inwieweit die antenatale Steroidgabe Einfluss auf das Outcome hatte, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Kein Steroidzyklus, ein Zyklus, zwei Zyklen. Als Referenzgruppe diente jeweils die Gruppe mit keiner antenatalen Steroidgabe. Hierbei stellte sich ein protektiver Effekt einer Steroidgabe gegenüber keinem Zyklus im Bezug auf die ROP, BPD und IVH heraus. Auch ein signifikant positiver Effekt auf das Überleben konnte nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass hier der protektive Effekt der Steroide untersucht wurde und es sich bei der abhängigen Variablen hier nicht um die Mortalität, sondern um das Überleben handelt.

Geburtsgewicht und Outcome

Komplikation	RK	OR	p-Wert	95%-KI
ROP	-0,004	0,996	< 0,001	0,995-0,997
BPD	-0,004	0,996	< 0,001	0,995-0,998
IVH	-0,002	0,998	< 0,001	0,997-0,999
Mortalität	-0,005	0,995	< 0,001	0,993-0,997

Tabelle 4.13

Gestationsalter und Outcome

Komplikation	RK	OR	p-Wert	95%-KI
ROP	-0,063	0,939	< 0,001	0,921-0,958
BPD	-0,061	0,914	< 0,001	0,922-0,961
IVH	-0,049	0,952	< 0,001	0,934-0,958
Mortalität	-0,111	0,895	< 0,001	0,859-0,931

Tabelle 4.14

Antenatale Steroidgabe und Outcome

Komplikation	RK	OR	p-Wert	95%-KI
ROP	1,151	3,162	0,009	1,336-7,480
BPD	1,276	3,584	0,022	1,20-10,7
IVH	1,189	3,284	0,034	1,094-9,857
Überleben	-2,280	0,102	0,033	0,013-0,834

Tabelle 4.15

Im Bezug auf die Apgar-Werte nach 5 und 10 min. wurde folgender Zusammenhang statistisch nachgewiesen: Je Punkt, der in der Bewertung mittels Apgar-Score nicht erreicht wurde, stieg das Risiko für eine ROP, BPD und IVH und ging ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher (Tabelle 4.16 und 4.17). Dieser Zusammenhang wurde sowohl in der Beurteilung nach 5 min. als auch nach 10 min. festgestellt.

Apgar-Werte nach 5 min. und Outcome				
Komplikation	RK	OR	p-Wert	95%-KI
ROP	-0,508	0,602	< 0,001	0,474-0,764
BPD	-0,277	0,758	0,012	0,611-0,941
IVH	-0,357	0,700	< 0,001	0,562-0,870
Mortalität	-0,654	0,520	< 0,001	0,387-0,699

Tabelle 4.16

Apgar-Werte nach 10 min. und Outcome				
Komplikation	RK	OR	p-Wert	95%-KI
ROP	-0,561	0,571	< 0,001	0,425-0,766
BPD	-0,450	0,637	< 0,001	0,483-0,841
IVH	-0,572	0,565	< 0,001	0,423-0,753
Mortalität	-1,020	0,361	< 0,001	0,238-0,548

Tabelle 4.17

Keine der genannten Faktoren korrelierte mit dem Auftreten einer PVL (p in allen Analysen >0,05). Zusammenfassend zeigten folgende Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Outcome:

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter
- IUGR
- antenatale Steroidgabe
- Apgar-Werte nach 5 und 10 min.

4.5.2 Normoblasten und Serumlaktat im multivariaten Modell

Als letztes wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, in der untersucht wurde, ob Geburtsgewicht, Gestationsalter, IUGR, antenatale Steroidgabe und der Apgar-Score nach 10 min. als Störfaktoren die Assoziation der Normoblasten- und der Serumlaktatkonzentration mit dem Outcome beeinflussten. Dazu wurden mittels GEE-Analyse

die Regressionskoeffizienten verglichen (siehe Material und Methodik). Alle genannten Faktoren konnten als Störfaktoren identifiziert werden. Besonders großen Einfluss auf das Outcome hatte das Geburtsgewicht.

4.5.3 Normoblasten und Serumlaktat im zeitlicher Verlauf

Im Rahmen der GEE-Analyse wurde zusätzlich untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den erhöhten Blutparametern im zeitlichen Verlauf und der Entwicklung einer ROP, BPD, IVH oder PVL bestand. In diesem Modell konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen persistierend hohen Normoblasten-Konzentrationen und dem Outcome nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung der Serumlaktat-Konzentration im gleichen Modell wurden folgende Ergebnisse erzielt: ROP, BPD und PVL zeigten keine Abhängigkeit, während die Entwicklung einer IVH statistisch signifikant von persistierend hohen Serumlaktat-Konzentrationen beeinflusst wurde (OR=0,998, p=0,005).

5 Diskussion

5.1 Korrelationen

5.1.1 Normoblasten und Serumlaktat

Unsere Analyse ergab eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration. Wie in der Einleitung bereits dargestellt ist Laktat ein Produkt des anaeroben Stoffwechsels und steigt bei akutem Sauerstoffmangel rasch an. Cremer *et al.* verwiesen darauf, dass auch die Normoblasten-Konzentration im peripheren Blut nach Hypoxie rasch ansteigt [18] und weitere Studien brachten erhöhte postnatale Normoblasten-Konzentrationen mit einer perinatalen Hypoxie [5, 16, 36, 57, 97] bzw. einem niedrigen Sauerstoffpartialdruck [58] in Zusammenhang. Die Normoblasten-Konzentration spiegelt die in utero Versorgung des Feten mit Sauerstoff wieder [18, 27, 41, 87, 99]. Aufgrund dessen kann man die Normoblasten- und die Serumlaktat-Konzentration gemeinsam betrachten, um die Schwere einer perinatalen Asphyxie sowie die aktuelle und zurückliegende Sauerstoffversorgung unter der Geburt zu beurteilen. Haiju *et al.* beschrieben die Möglichkeit anhand einer kombinierten Betrachtung der postnatalen Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentration Aussagen über die Entstehung und Prognose einer ischämischen Enzephalopathie des Neugeborenen zu treffen [39].

5.1.2 Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter

Der bei uns nachgewiesene hoch signifikante Einfluss des Geburtsgewichts und des Gestationsalters auf die Normoblasten- und die Serumlaktat-Konzentration wurde in der Normwertermittlung berücksichtigt und wird unter 5.2 näher erläutert.

Die Abhängigkeit des Geburtsgewichts vom Gestationsalter ist allgemein bekannt

und findet beispielsweise in gängigen Perzentilenkurven im klinischen Alltag Verwendung [101]. Auch in unserem Kollektiv konnte eine hoch signifikante Korrelation bestätigt werden.

5.2 Normwerte

Wie in einigen anderen Studien wurde unser Patientenkollektiv nicht nach dem Gestationsalter, sondern nach dem Geburtsgewicht aufgeteilt und gewichtsabhängige Normwerte ermittelt. Geburtsgewicht und Gestationsalter weisen jedoch bekanntermaßen eine sehr hohe Korrelation auf, was wir auch in unserer Studie nachweisen konnten.

5.2.1 Normoblasten

In der aktuellen Literatur sind nur begrenzt Berichte über die Bestimmung von Normwerten für Normoblasten-Konzentrationen in den ersten Lebenstagen zu finden [5, 45, 66, 81]. Die meisten Studien ermittelten Normwerte für die ersten Lebensstunden oder nur den ersten Lebenstag [45, 66, 81]. Baschat *et al.* führten hingegen Normwerte für Normoblasten-Konzentrationen in den ersten 7 Lebenstagen auf [5], unterschieden dabei jedoch nicht wie wir zwischen verschiedenen Gewichtsklassen, sondern fassten alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <34 Wochen zusammen. Da das Geburtsgewicht eine hoch signifikante Korrelation mit dem Outcome und der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration aufwies, war die Unterteilung des Patientenkollektivs in die genannten vier Gewichtsklassen gerade im Hinblick auf die Normwertermittlung in unserer Studie jedoch besonders wichtig.

Die in der aktuellen Literatur beschriebene und auch bei uns ermittelte Korrelation der Normoblasten-Konzentration mit dem Geburtsgewicht [3, 9, 18, 81, 82, 87] wurde in unserer Studie im Vergleich der Gewichtsklassen untereinander noch einmal besonders deutlich: Die Frühgeborenen mit dem niedrigsten Geburtsgewicht (Gewichtsklasse 1) hatten die höchsten Normoblasten-Konzentrationen. Darauf folgten in absteigender Reihenfolge Gewichtsklasse 2 und 3 und die Kinder mit dem höchsten Geburtsgewicht hatten die niedrigsten Werte. Im Verlauf der ersten Woche war in

unserer Kohorte eine Abnahme der Normoblasten-Konzentration im peripheren Blut zu sehen, was in verschiedenen anderen Studien ebenfalls gezeigt werden konnte [5, 18, 36, 57, 81]. In Gewichtsklasse 1 (≤ 749 g) war jedoch in den ersten drei Tagen zunächst ein leichter Anstieg der Normoblasten-Konzentration zu erkennen, ab Tag 4 sanken die Werte wie in den anderen Gewichtsklassen auch hier ab. Das Blutbild unterliegt in den ersten Lebenstagen und -wochen in allen drei Zellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) hohen Schwankungen. Zunächst kommt es nach der Geburt durch Übertritt von Blut aus der Plazenta und Plasma ins Gewebe zu einer Polyglobulie des Neugeborenen [33]. Nach der Neugeborenenperiode wird die Erythropoese zunächst herabreguliert und es folgt eine physiologische Anämie (syn. Trimenon-Reduktion) des Neugeborenen, die bei Frühgeborenen besonders ausgeprägt ist [33]. Den zunächst beobachteten Anstieg der Normoblasten-Konzentration in Gewichtsklasse 1 führten wir auf die weite Streuung und die schiefe Verteilung der Werte aufgrund der oben beschriebenen Schwankungen des Blutbildes bei ELBW-Neugeborenen zurück. Die Kohorte mit einem Geburtsgewicht ≤ 749 g stellt darüber hinaus eine besonders vulnerable Subgruppe dar, bei welcher auch postnatal häufiger Komplikationen auftreten, die möglicherweise zu einem differenziellen Muster bezüglich der Normoblasten-Verteilung führt. Zusätzlich ist der mit einer Frühgeburt einhergehende postnatale Stress gerade für Kinder mit einem so niedrigen Geburtsgewicht besonders schwer zu bewältigen, was häufiger zu einer Dekompensation führt und sich zusätzlich auf die Normoblasten-Konzentration auswirken kann. Bei Neonaten mit einem Geburtsgewicht ≤ 749 g können im klinischen Alltag also insgesamt höhere Werte und auch ein Anstieg der Normoblasten-Konzentration in den ersten drei Lebenstagen erwartet und eher toleriert werden als bei Neonaten mit einem Geburtsgewicht ≥ 750 g. Wichtig ist vor allem, dass die Werte nach etwa 4 Tagen, spätestens jedoch nach einer Woche allmählich abfallen sollten. Neben diesem hervorstechenden und damit zu berücksichtigenden Anstieg gab es mehrere sehr geringe Anstiege der Werte, die wir als natürliche Schwankungen innerhalb des heterogenen Patientenkollektivs betrachteten und ihnen somit keine besondere Bedeutung beimaßen.

Ein schwacher Punkt unserer Studie ist die Angabe der Normoblasten-Konzentration pro 100 Leukozyten. Leukozyten sind essentieller Bestandteil des menschlichen Immun-

systems und stellen sowohl die zelluläre Komponente des unspezifischen Immunsystems (neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, basophile Granulozyten, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen) als auch die zelluläre (T-Lymphozyten) und humorale (B-Lymphozyten) Komponente des spezifischen Immunsystems [7]. Normwerte für Leukozyten liegen im Mittel (Mediane) bei $18,9 \times 10^9/l$ am ersten Lebenstag, bei $12,2 \times 10^9/l$ im Alter von einer Woche, bei $10,8 \times 10^9/l$ mit einem Monat, bei $11,4 \times 10^9/l$ mit 12 Monaten, bei $8,5 \times 10^9/l$ mit 6 Jahren und bei $7,9 \times 10^9/l$ mit 14 Jahren [33]. Der Normbereich für Erwachsene liegt bei $4,5-11 \times 10^9/l$ [56]. Die Leukozytenzahl unterliegt also gerade im Kindesalter Schwankungen, die innerhalb der ersten Lebenswoche besonders ausgeprägt sind. Die Werte weisen zudem eine große Streuung auf, die sich in den großen Interquartilsbereichen widerspiegelt [33]. Darüber hinaus kann die Leukozytenzahl bei Infektgeschehen sowohl ansteigen als auch abfallen (Leukozytensturz z.B. im Rahmen einer Sepsis) [22]. Insbesondere Frühgeborene haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, beispielsweise für B-Streptokokken [10] und E.coli [70] und demzufolge auch eine erhöhte Anfälligkeit für Leukozytenschwankungen. In dieser Hinsicht ist also nicht auszuschließen, dass mögliche Schwankungen der Leukozyten zu falsch hohen oder falsch niedrigen Werten der Normoblasten-Konzentration führen können. Dieses Problem wurde von verschiedenen Autoren beschrieben und als Lösungsvorschlag die Angabe der absoluten Normoblastenzahl vorgeschlagen [18, 57, 81], was auch wir befürworten.

5.2.2 Serumlaktat

Die Serumlaktat-Konzentration ist ein wichtiger und häufig genutzter Parameter in der neonatologischen Intensivmedizin [38, 83, 105]. Normwerte speziell für Frühgeborene in den ersten Lebenstagen sind in der aktuellen Literatur nicht beschrieben.

Der Normbereich für die Serumlaktat-Konzentration liegt für Erwachsene bei $0,5-2,2$ mmol/l im venösen Blut und bei $<1,8$ mmol/l im arteriellen Blut. Neugeborene sollten Werte von $0,3-2,2$ mmol/l im kapillären Blut nicht überschreiten [37]. Zur Orientierung kann man diese allgemein gültigen und bekannten Werte verwenden und außerhalb dieses Bereichs liegende Konzentrationen als pathologisch einstufen. Bei über der

75. Perzentile liegenden Werten kann sicher von pathologischen Werten ausgegangen werden. Insbesondere bei Frühgeborenen unterliegt die Serumlaktat-Konzentration in den ersten Lebenstagen teilweise starken Schwankungen. Exaktere gewichtsadaptierte Normwerte für die erste Lebenswoche ermöglichen eine genauere Interpretation.

Wie bei der Normoblasten-Konzentration war in unserer Studie auch bei der Serumlaktat-Konzentration ein überwiegend abnehmender Trend über die ersten 6 Lebenstage zu beobachten. Des Weiteren waren eindeutige Unterschiede in den verschiedenen Gewichtsklassen zu erkennen (in Gewichtsklasse 1 die höchsten und in Gewichtsklasse 4 die niedrigsten Werte), was sich ebenfalls mit der bei uns festgestellten und in der Literatur beschriebenen Korrelation hoher Werte mit dem Geburtsgewicht spiegelt [2, 43]. Aufgrund der schiefen Verteilung waren in den Gewichtsklassen 1, 2 und 4 an Tag 2 höhere Mittelwerte und Maximalwerte zu finden als an Tag 1, welche sich aber nach dem oben beschriebenen Muster im Laufe der 6 Tage stabilisierten. Die ermittelten Perzentilenkurven (25%, 50%, 75%) folgten hingegen überwiegend dem abnehmenden Trend und wurden wie die Normoblasten-Konzentration nur durch immer wieder auftauchende sehr gering ansteigende Werte unterbrochen, denen wir keine besondere klinische Bedeutung beimaßen. Den in Gewichtsklasse 3 (1000-1249 g) etwas stärker hervorstechenden Anstieg der Serumlaktat-Konzentration an Tag 2 führten wir ebenfalls auf natürliche Schwankungen innerhalb des heterogenen Patientenkollektivs zurück.

5.2.3 Normwerte für IUGR-Neonaten

Normwerte für IUGR-Neonaten sind ebenfalls in nur wenigen Studien zu finden [4, 18]. In der Arbeit von Christensen *et al.* [16] wurden ebenfalls Normwerte für die Normoblasten-Konzentration in den ersten 6 Lebenstagen beschrieben, jedoch Neonaten mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht (SGA-Kinder) ausgeschlossen.

Bei uns fanden sich bei Kindern mit einer IUGR an den Tagen 1 - 3 signifikant höhere Normoblasten-Konzentrationen, während sie sich an den Tagen 4 - 6 denen von NichtIUGR-Neonaten annäherten [85]. Die IUGR ist häufig Folge einer durch Plazentainsuffizienz verursachten intrauterinen Unterversorgung des Feten mit Sauer-

stoff [64]. Da eine hohe Normoblasten-Konzentration u.a. ein Indikator für intrauterinen Sauerstoffmangel ist, gehen wir davon aus, dass sie bei IUGR-Neonaten mit einer solchen intrauterinen Hypoxämie ansteigt und nach der Geburt höher ist als bei Nicht-IUGR-Neonaten. Die erst nach dem dritten Tag einsetzende Stabilisierung der Normoblasten-Konzentration führen wir auf die einige Tage dauernde Erythropoese zurück. Erhöhte Normoblasten-Konzentrationen bei IUGR-Neonaten werden auch in der aktuellen Literatur beschrieben [4, 18, 45]. Zusätzlich wurde von den Autoren eine höhere Mortalitätsrate und erhöhte Normoblasten-Konzentrationen als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität angegeben [4, 18]. Steurer *et al.* [97] gaben hohe Normoblasten-Konzentrationen als unabhängigen Risikofaktor für Hirnblutungen bei Kindern mit IUGR an [97]. Auch in unserer Studie wurde ein mit dem Vorliegen einer IUGR assoziiertes höheres Risiko für eine IVH festgestellt.

Auch bezüglich der Serumlaktat-Konzentration hatten IUGR-Neonaten höhere Werte als Nicht-IUGR-Neonaten, die jedoch nicht so gravierend waren wie bei der Normoblasten-Konzentration und lediglich an Tag 1 signifikant. Extrauterin unterliegen IUGR-Neonaten nicht mehr der oben beschriebenen plazentaren Unterversorgung mit Sauerstoff, so dass sich die Serumlaktat-Konzentration, welche die unmittelbare Sauerstoffversorgung anzeigt, postnatal insbesondere unter therapeutischen Sauerstoffgaben rascher normalisiert und eine Annäherung an die Werte von Nicht-IUGR-Neonaten früher erfolgt.

5.3 Normoblasten, Serumlaktat und das neonatale Outcome

In unserer Studie beschränkten wir die Analyse der Korrelation zwischen erhöhten Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen auf die Komplikationen ROP, BPD, IVH und PVL sowie die Mortalität. Eine Assoziation zwischen erhöhten Normoblasten-Konzentrationen und dem Auftreten einer NEC konnte in unserem Patientenkollektiv nicht analysiert werden, da die geringe Fallzahl von 1 ein statistisches Testen unmöglich machte. Wie in der Einleitung dargestellt, gibt es bei der Inzidenz der NEC hohe Schwankungen, deren Ursachen noch nicht abschließend geklärt sind [69].

Des Weiteren schränkten wir die Korrelationen auf die Tage 2 und 5 ein. An Tag

1, dem Tag der Geburt, können Normoblasten auch physiologischerweise im peripheren Blut auftreten. Deshalb eigneten sich die Blutwerte zu diesem Zeitpunkt nicht, um Aussagen über Komplikationen und eine erhöhte Mortalität zu treffen. Ebenso kann auch die Serumlaktat-Konzentration an Tag 1 durch Anpassungsreaktionen des kindlichen Organismus kurz nach der Geburt vorübergehend erhöht sein. Um diese Einflüsse weitestgehend auszuschließen, entschieden wir uns als ersten Zeitpunkt für Tag 2. Tag 5 wählten wir als zweiten Zeitpunkt, um spätere Anstiege oder ein Persistieren hoher Werte mit in die Analyse einzubeziehen. Eine Korrelation mit der Mortalität konnte jedoch nicht an Tag 5 durchgeführt werden, da durch bereits vor Tag 5 verstorbene Patienten die statistische Analyse verzerrt würde. Der Vollständigkeit halber wurde die Korrelation dennoch durchgeführt, das Ergebnis dieser Berechnung wurde jedoch nicht so schwer gewichtet wie die anderen Ergebnisse. Der Faktor Zeit (hier die ersten 6 Lebenstage) wurde mit der zum Schluss durchgeführten GEE-Analyse noch einmal gesondert betrachtet.

Ein weiterer Grund für die Beschränkung der Analyse auf zwei Zeitpunkte war das Problem des multiplen Testens und die damit einhergehende α -Fehlerinflation, die wir so gering wie möglich halten wollten. Um dies zu gewährleisten, führten wir zusätzlich eine p-Wert-Adjustierung nach der Bonferroni-Holm-Prozedur durch [48], die einige korrigierte p-Werte, die vorher eine statistische Signifikanz angaben, danach über das Signifikanzniveau von 5% anheb. Bei in dieser Studie vorliegenden p-Werten ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Fehler der ersten Ordnung vorliegt, äußerst gering.

5.3.1 Normoblasten

Die Normoblasten-Konzentration an Tag 2 korrelierte in unserer Studie hoch signifikant mit der Mortalität. An Tag 5 lag keine Korrelation mit der Mortalität vor. Dieses Ergebnis wird aufgrund der zuvor beschriebenen Problematik der bereits vor Tag 5 verstorbene Patienten in der Gesamtinterpretation nicht berücksichtigt. Auch das Geburtsgewicht und das Gestationsalter hatten einen statistisch hoch signifikanten Einfluss auf die Mortalität. In Gewichtsklasse 1 mit dem niedrigsten Geburtsgewicht und den höchsten Normoblasten-Konzentrationen war in unserer Studie auch die

Mortalitätsrate am höchsten (32,7 %). Hier wurde der nachgewiesene Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht, hohen Normoblasten-Konzentrationen und einer hohen Mortalität noch einmal besonders deutlich. Auch Baschat *et al.* [4] beschrieben das Geburtsgewicht und das Gestationsalter als wichtigste Prädiktoren für neonatale Komplikationen und die Mortalität. In der Analyse der die Normoblasten-Konzentration beeinflussenden Faktoren stellte sich auch bei uns das Geburtsgewicht und das Gestationsalter als stärkste Einflussfaktoren heraus. Dieser Trend zeigte sich auch in den bei uns beschriebenen unterschiedlichen Normoblasten-Konzentrationen in den einzelnen Gewichtsklassen. Neonaten, die an der Grenze der Lebensfähigkeit geboren wurden, also ein niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter hatten, hatten die höchsten Normoblasten-Konzentrationen und die schlechteste Prognose.

Eine Korrelation hoher Normoblasten-Konzentrationen mit den Komplikationen ROP, BPD, IVH und PVL konnte bei uns weder an Tag 2 noch an Tag 5 nachgewiesen werden. Auch Marom *et al.* [65] schlossen in ihrer Studie eine Korrelation der Normoblasten-Konzentration mit dem Auftreten einer BPD aus. Bei unseren Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass sich die Signifikanz der Ergebnisse nach der p-Wert-Adjustierung teilweise veränderte. Vorher bestehende Korrelationen der Normoblasten-Konzentration mit verschiedenen Komplikationen waren nach der p-Wert-Adjustierung nicht mehr statistisch signifikant. Dies ist im Vergleich mit anderen Studienergebnissen zu beachten. In der aktuellen Literatur wird eine Assoziation hoher Normoblasten-Konzentrationen mit einem ungünstigen neurologischen Outcome (u.a. Zerebralparese), verschiedenen Komplikationen wie ROP, IVH, PVL und NEC und auch mit einer höheren Mortalität diskutiert [5, 16, 57, 61, 63, 87, 94, 97]. Green *et al.* [35] wiesen eine Assoziation hoher Werte mit dem Auftreten einer IVH nach und grenzten den Zeitraum, in dem hohe Normoblasten-Konzentrationen eine IVH vorhersagen können, auf den 4. Lebenstag ein. Bei Li *et al.* [60] wurden erhöhte Normoblasten-Konzentrationen als Prädiktoren für Hirnschäden bei Kindern mit Asphyxie beschrieben. Baschat *et al.* [5] untersuchten eine Korrelation zwischen erhöhten Normoblasten-Konzentrationen und den Komplikationen BPD, IVH und NEC sowie der Mortalität in den ersten 7 Lebenstagen. Anders als wir schlossen sie in ihr Patientenkollektiv nur VLBW-Kinder mit IUGR oder Zustand nach plazentarer Dysfunktion ein. Bei dieser Patientengruppe

wiesen sie eine Korrelation zwischen hohen Normoblasten-Konzentrationen und dem Auftreten einer BPD, IVH und einer erhöhten Mortalität nach, während eine Korrelation mit dem Auftreten einer NEC nicht nachgewiesen wurde. Wir beschränkten uns in unserer Auswahl der Patienten auf das Kriterium Geburtsgewicht unter 1500 g und legten den Fokus auf den Vergleich der Gewichtsklassen innerhalb unseres Kollektivs. Demnach untersuchten wir ein heterogeneres Patientenkollektiv als Baschat *et al.* [5], was die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar macht. Dennoch wurden Parallelen im Hinblick auf die Vorhersagekraft der Normoblasten-Konzentration in den beiden Patientenkollektiven deutlich.

Es wurden auch Patienten mit in unsere Analyse einbezogen, bei denen nicht an allen Tagen Werte vorlagen, während Cremer *et al.* [18] Kinder mit fehlenden Blutwerten in den ersten 24 h oder zwischen Tag 2 und 5 sowie Kinder, die in den ersten 24 h verstorben waren, aus der Analyse ausschlossen. Im Hinblick auf die Analyse der Mortalität war es in unserem Patientenkollektiv wichtig, verstorbene Fälle mit in die Analyse einzubeziehen. Die hohe Fallzahl von insgesamt 250 Patienten machte eine Analyse trotz teilweise fehlender Blutwerte und fehlender eindeutiger Angaben über Komplikationen statistisch möglich.

Über die o.g. Faktoren hinaus wurde in einigen Studien eine Beeinflussung der Normoblasten-Konzentration von Umständen der Schwangerschaft beschrieben. Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Rhesusinkompatibilität, Chorioamnionitis und Nikotinabusus der Mutter begünstigen demnach hohe Normoblasten-Konzentrationen [4, 23, 36, 41, 46, 59, 109]. Eine Schwachstelle unserer Studie ist, dass mütterliche Faktoren nicht systematisch erfasst und Patienten mit intrauterinen Risikofaktoren nicht ausgeschlossen wurden - es handelte sich somit nicht um Normwerte eines "gesunden" Kollektivs.

Zur Vorhersagekraft der Normoblasten-Konzentration lässt sich insgesamt sagen, dass komplikationsanfällige ELBW-Neonaten von der Normoblasten-Konzentration als zusätzlicher Biomarker im Sinne einer Alarmfunktion für einen schlechten Verlauf profitieren könnten. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Normoblasten-Konzentration gerade in dieser vulnerablen Subgruppe hohen Schwankungen unterliegt und nicht als alleiniger Parameter für die Prognose herangezogen werden sollte.

Aufgrund der unterschiedlichen Angaben zur Korrelation mit neonatalen Komplikationen befürworten wir speziell zu diesem Punkt weitere Untersuchungen in größeren, prospektiven Studien.

5.3.2 Serumlaktat

Verschiedene Studien zeigten eine Korrelation der Serumlaktat-Konzentration mit verschiedenen neonatalen Komplikationen [38, 83, 93, 100, 105] und auch bei uns korrelierten erhöhte Serumlaktat-Konzentrationen mit den Komplikationen ROP, BPD und IVH sowie der Mortalität. Obwohl bei der Mortalität eine Signifikanz an beiden Tagen vorlag, konnte die Korrelation an Tag 5 nicht gleichwertig wie die an Tag 2 berücksichtigt werden, da wie bei der Normoblasten-Konzentration (s.o.) eine Verzerrung der Statistik durch das Versterben von Patienten vor Tag 5 vorläge.

In einer Studie von Tuten *et al.* [100] wurde eine Korrelation hoher Serumlaktat-Konzentrationen 24 Stunden postnatal mit dem Auftreten einer ROP und BPD, nicht jedoch mit einer NEC, IVH und einer erhöhten Mortalität bei VLBW-Neonaten beschrieben. Auch bei uns korrelierten erhöhte Werte an Tag 2 nicht mit dem Auftreten einer ROP, BPD und IVH. Zum späteren Zeitpunkt Tag 5 konnten wir jedoch eine Korrelation feststellen. Insbesondere das Auftreten der IVH war in unserer Studie von im Verlauf auftretenden bzw. persistierenden hohen Serumlaktat-Konzentrationen abhängig. Diese Entwicklung wurde von Tuten *et al.* [100] nicht untersucht. Bezüglich der Mortalität lag anders als bei Tuten *et al.* eine Korrelation mit erhöhten Werten zum frühen Zeitpunkt Tag 2 vor. Shah *et al.* [93] beschrieben, dass Reifgeborene mit einer Serumlaktat-Konzentration $>7,5$ mmol/l in der ersten Lebensstunde ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges neurologisches Outcome haben. Hierbei ist zu beachten, dass unser Patientenkollektiv ausschließlich Frühgeborene umfasste, die durch einen ohnehin gesteigerten O₂-Bedarf und Adaptionsschwierigkeiten des unreifen Organismus [33] im Vergleich zu Reifgeborenen wesentlich häufiger Gewebshypoxien entwickelten und deshalb i.d.R. höhere Serumlaktat-Konzentrations-Spitzen aufwiesen. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse von Shah *et al.* [93] auf unser Patientenkollektiv ist daher nicht möglich. Die in weiteren Studien festgestellte Korrelation hoher Serumlaktat-

Konzentrationen mit einem schlechteren neurologischen Outcome bei Frühgeborenen [38, 49, 74] konnte auch bei uns gezeigt werden.

Im Unterschied zur Normoblasten-Konzentration ist die Vorhersagekraft der Serumlaktat-Konzentration im Bezug auf das neonatale Outcome stärker.

5.3.3 Cut-off-Werte

In unserer Studie ermittelten wir zusätzlich Cut-off-Werte für die Normoblasten- und die Serumlaktat-Konzentration. Dabei wurden nur Cut-off-Werte für Parameter des neonatalen Outcomes berechnet, die in der binären logistischen Regression auch eine Korrelation mit der Normoblasten- und/oder der Serumlaktat-Konzentration aufwiesen. Dies waren für die Normoblasten-Konzentration die Mortalität an Tag 2 und für die Serumlaktat-Konzentration die Mortalität an Tag 2 und die Komplikationen ROP, BPD und IVH an Tag 5. Aus klinischer Sicht ist es nicht zielführend, Cut-off-Werte für nicht korrelierende Komplikationen zu erstellen. Die Cut-off-Werte wurden jeweils für unser Gesamtkollektiv, also für Neonaten mit einem Geburtsgewicht <1500 g ermittelt. Die im Ergebnisteil dargestellten Verläufe der ROC-Kurven verdeutlichen, dass die Serumlaktat-Konzentration für die Mortalität als diagnostischer Test geeigneter ist als die Normoblasten-Konzentration. Die Sensitivität und insbesondere die Spezifität war für die Serumlaktat-Konzentration höher als für die Normoblasten-Konzentration. Diese Ergebnisse sprechen für eine bessere Eignung der Serumlaktat-Konzentration als prognostischer Marker als die Normoblasten-Konzentration. Die ROC-Kurven der Serumlaktat-Konzentration und der korrelierenden Komplikationen ROP und BPD verliefen näher an der Bezugsdiagonalen als die der Mortalität. Die Serumlaktat-Konzentration hatte für die genannten Komplikationen also eine ungünstigere Sensitivität und/oder Spezifität oder die Kombination aus beiden Werten als für die Mortalität. Für die IVH hingegen hatte die Serumlaktat-Konzentration eine sehr hohe Sensitivität (94,2%).

Auch in verschiedene anderen Studien wurden Cut-off-Werte für die Serumlaktat-Konzentration berechnet. Groenendaal *et al.* [38] setzten für Frühgeborene einen Cut-off-Wert der Serumlaktat-Konzentration $>5,7$ mmol/l in den ersten drei Lebensstunden

als Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome und eine erhöhte Mortalität an. Nadeem *et al.* [74] beschrieben einen Cut-off-Wert für Neugeborene mit einem Gestationsalter <32 Wochen für ein ungünstiges Outcome bei >5,6 mmol/l und Hussain *et al.* [49] gaben einen Wert >3,2 mmol/l und eine damit einhergehende erhöhte neonatale Mortalität bei ELBW-Neonaten an. Unser Cut-off-Wert für die Mortalität von 8,9 mmol/l lag etwas höher, während sich unsere Cut-off-Werte für die Komplikationen ebenfalls um 3,0 mmol/l bewegten. Der hohe Wert für die Mortalität ergab sich wahrscheinlich durch den frühen Zeitpunkt Tag 2, da die Werte so kurz nach der Geburt insgesamt höheren Schwankungen unterliegen und erst im Verlauf der ersten Lebenswoche sinken. An Tag 5 sollte zunehmend mit einer Stabilisierung der Werte gerechnet und bei ansteigenden Werten früher von einer Pathologie ausgegangen werden, weshalb die Cut-off-Werte für die Komplikationen hier niedriger sind. In einer Studie von Cheung *et al.* [14] zu Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurde ein Cut-off-Wert der Serumlaktat-Konzentration von >7 mmol/l als Prädiktor für eine erhöhte postoperative Mortalität angegeben. In einer weiteren Arbeit derselben Autoren über den Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Neonaten wurde eine höhere Sterblichkeitsrate bei einer maximalen Serumlaktat-Konzentration ≥ 25 mmol/l oder einer persistierenden Konzentration ≥ 15 mmol/l nach 12 Stunden ECMO-Einsatz ermittelt [15]. Die Serumlaktat-Konzentration wurde hier wie bei uns zur Beurteilung der hämodynamischen Situation herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass es sich nicht wie bei uns um Frühgeborene, sondern um Neonaten nach Operationen am Herzen und ECMO-Einsatz handelte und diese Ergebnisse deshalb auch hier nicht direkt mit unseren vergleichbar sind.

Eine hohe Serumlaktat-Konzentration kann anhand der in unserer Studie ermittelten Ergebnisse als Prädiktor für die Komplikationen ROP, BPD, IVH und für die Mortalität herangezogen werden. Dabei ist die Bedeutung für die IVH aufgrund der hohen Sensitivität noch einmal zu betonen. Eine hohe Normoblasten-Konzentration kann als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität dienen. Beide Parameter sollten jedoch immer gemeinsam mit weiteren Faktoren betrachtet werden.

Die Serumlaktat-Konzentration wird im klinischen Alltag bereits mit der Blutgasanalyse routinemäßig und je nach Zustand eines Patienten mehrmals täglich bestimmt

und zur Beurteilung der geweblichen Sauerstoffversorgung im Zusammenhang mit der hämodynamischen Gesamtsituation beurteilt. Aufgrund der stärkeren Vorhersagekraft und der hohen Verfügbarkeit auf neonatologischen Intensivstationen in Deutschland konnten wir die Serumlaktat-Konzentration als besseren Prädiktor für das neonatale Outcome einstufen als die Normoblasten-Konzentration.

5.4 Normoblasten und Serumlaktat im Kontext mit weiteren Faktoren des neonatalen Outcomes

5.4.1 Weitere Einflussfaktoren des neonatalen Outcomes

Neben der Betrachtung der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration analysierten wir zusätzlich weitere neonatale Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf das Outcome hatten. Ein in der Literatur beschriebener Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht ist das männliche Geschlecht [13, 73, 110]. In unserer Studie und bei Kil *et al.* [57] hatte das Geschlecht keinen direkten Einfluss auf das neonatale Outcome. Die höhere Inzidenz der Frühgeburtlichkeit beim männlichen Geschlecht [107] begünstigt die häufigeren Komplikationen und die höhere Mortalitätsrate bei männlichen Neonaten. In unserem Patientenkollektiv spielte durch die ausgeglichene Verteilung der Geschlechter dieser indirekte Einfluss keine Rolle. Andere Faktoren hingegen (Geburtsgewicht, Gestationsalter, IUGR, antenatale Steroidgabe, Apgar-Werte nach 5 und 10 min.) zeigten einen starken Einfluss auf das Outcome. Die IUGR korrelierte mit dem Auftreten einer IVH und die antenatale Steroidgabe wirkte sich positiv auf ROP, BPD, IVH und die Mortalität aus. Dieses Ergebnis ist aus früheren Studien bekannt und wird im routinemäßigen Einsatz der antenatalen Steroidtherapie im klinischen Alltag bereits berücksichtigt [86]. Das Geburtsgewicht, das Gestationsalter und die Apgar-Werte nach 5 und 10 min. zeigten alle einen sehr starken Einfluss auf die Entwicklung einer ROP, BPD, IVH und auf die Mortalität.

Der Apgar-Score gibt Aufschluss über die Adaption eines Neugeborenen und wird jeweils nach 1, 5 und 10 min. erhoben. Insbesondere die im Apgar-Score enthaltenen Parameter Aussehen/Hautfarbe, Herzfrequenz und Atmung erfassen die kardio-

pulmonale Adaption eines Neugeborenen. In der großen Mehrheit der Fälle beruhen kardiopulmonale Störungen bei Kindern und Neugeborenen, insbesondere aber bei Frühgeborenen, auf respiratorischen Schwierigkeiten und nicht wie bei Erwachsenen auf kardialen. Dies ist auch im Algorithmus der Neugeborenenreanimation berücksichtigt, welcher zu Beginn eine ausreichende und suffiziente Ventilation (5 initiale Beatmungen, danach erneute Beurteilung der Atmung und ggf. 5 weitere Beatmungen) und erst dann bei einer trotz suffizienter Ventilation vorliegenden Herzfrequenz $<60/\text{min.}$ Thoraxkompressionen vorsieht [106]. Ein niedriger Apgar-Wert gibt eine schwere Adaptionsstörung des Neugeborenen mit Kreislaufdepression an. Dieser Zustand geht mit einer Hypoxämie (sinkende Sauerstoffsättigung im Blut) einher, die sich bei längerem Persistieren (Minuten) auch in eine Gewebshypoxie und einen daraus resultierenden Anstieg der Serumlaktat-Konzentration entwickeln kann. Anders als im Teil der deskriptiven Statistik beschränkten wir uns in diesem Teil der Studie (Binäre logistische Regression - Teil 2) auf die Apgar-Werte nach 5 und 10 min., da wir in dieser Fragestellung postnatale Adaptionsschwierigkeiten, die über die erste Lebensminute hinaus persistierten, untersuchen wollten. Niedrige Apgar-Werte nach 1 Min. gehen nicht unbedingt mit einer anhaltenden schwierigen postnatalen Adaption einher.

In unserer Studie hatten rund 60% der Kinder nach 5 Min. und rund 75% der Kinder nach 10 Min. einen Apgar-Wert >8 und keiner <4 . Wir gingen also davon aus, dass auch VLBW- und ELBW-Neonaten in der Mehrheit der Fälle relativ rasch nach der Geburt gut adaptiert waren. Dennoch kam es in dieser Patientengruppe im weiteren zeitlichen Verlauf nicht selten zu neuen respiratorischen Problemen, die vom Apgar-Wert nach 1, 5 und 10 min. nicht mehr erfasst wurden und möglicherweise persistierende oder im Verlauf auftretende hohe Serumlaktat-Konzentrationen begünstigten.

Sauerstoffmangelzustände, beispielsweise durch postnatale Adaptionsschwierigkeiten oder respiratorische Insuffizienz aufgrund eines ANS, führen langfristig in erster Linie zu Schädigungen an Organsystemen, die von einem aeroben Metabolismus abhängen. Im Vordergrund steht hier besonders das zentrale Nervensystem [77]. Dies zeigte sich auch in der oben beschriebenen Korrelationen hoher Serumlaktat-Konzentrationen mit einem ungünstigen neurologischen Outcome.

5.4.2 Normoblasten und Serumlaktat im multivariaten Modell

Mit Hilfe des Vergleichs der Regressionskoeffizienten im multivariaten Modell der GEE-Analyse konnten wir zeigen, dass die Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, antenatale Steroidgabe sowie eine bestehende IUGR und der Apgar-Wert nach 10 min. in unseren Untersuchungen des Einflusses der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration auf das Outcome als sogenannte Störfaktoren agierten. Der Begriff Störfaktor beschreibt in diesem Zusammenhang einen größeren Einfluss der untersuchten Variable auf das Outcome als die Normoblasten- oder Serumlaktat-Konzentration selbst. Den größten Einfluss auf Mortalität und Komplikationen hatten das Geburtsgewicht und das Gestationsalter. Die beiden Blutparameter lassen sich dennoch gemeinsam mit weiteren bekannten Faktoren wie dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter als Vorhersagewert für Komplikationen und die Mortalität einsetzen und können im klinischen Alltag zu einer möglichst frühen und umfassenden Diagnostik beitragen.

5.4.3 Normoblasten und Serumlaktat im zeitlichen Verlauf

Bei Betrachtung der Zeit als zentralen Faktor wurde nur ein höheres Risiko für die Entwicklung einer IVH bei persistierend hohen Serumlaktat-Konzentrationen über die erste Lebenswoche festgestellt. Hohe Werte sind ein Indikator für einen Sauerstoffmangel im peripheren Gewebe. Liegt diese Mangelversorgung dauerhaft vor, kommt es zu Gewebsschädigungen, die sich vor allem im ZNS manifestieren und klinisch in neurologischen Komplikationen zeigen [77].

5.5 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Normwerte für Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen von großer Bedeutung sind, da sie Aufschluss über Sauerstoffmangelzustände, neonatale Komplikationen und die Mortalität geben können. Dennoch ist noch einmal zu betonen, dass sie nicht als unabhängige Prädiktoren, sondern immer im Zusammenhang mit weiteren Faktoren betrachtet werden sollten. Escourrou *et al.* [26] zeigten, dass der hämodynamische Status von sehr Frühgeborenen

in der ersten Lebenswoche nur mit Hilfe mehrerer Parameter, u.a. der Serumlaktat-Konzentration, sicher beurteilt werden kann. Während Serumlaktat-Konzentrationen akute Gewebshypoxien anzeigen, gibt die Normoblasten-Konzentration hingegen Aufschluss über die zurückliegende Sauerstoffversorgung (z.B. in utero kurz vor der Geburt). Beide Werte gemeinsam und im Zusammenspiel mit weiteren Parametern können also ein vollständigeres Bild über die Sauerstoffversorgung des kindlichen Organismus liefern als ein Wert allein. Insbesondere Neugeborene mit Risikofaktoren wie einem niedrigen Geburtsgewicht oder Gestationsalter können ggf. bei stark erhöhten Werten von einer strengeren Überwachung der beiden Blutparameter im Sinne einer Alarmfunktion profitieren. Bei im Normbereich liegenden Werten darf man sich jedoch auch nicht in falscher Sicherheit wiegen.

Neu in unserer Arbeit im Vergleich zur aktuellen Literatur ist die beschriebene hoch signifikante Korrelation zwischen der Normoblasten- und der Serumlaktat-Konzentration an allen 6 Tagen. Dieses Ergebnis unterstützt zusätzlich die Annahme, dass Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen im klinischen Alltag gemeinsam betrachtet werden sollten.

Es ist zu beachten, dass die Vorhersagekraft der Serumlaktat-Konzentration im Hinblick auf das neonatale Outcome stärker ist als die der Normoblasten-Konzentration. Insbesondere für die IVH zeigte sich eine hohe Sensitivität, die im klinischen Alltag wirksam genutzt werden könnte. Die Serumlaktat-Konzentration wird bisher jedoch nur im Rahmen einer Blutgasanalyse und nicht als unabhängiger Prädiktor beurteilt. Da die Normoblasten-Konzentration im Rahmen eines Differenzial-Blutbildes mitbestimmt werden kann und die Serumlaktat-Konzentration in der Blutgasanalyse enthalten ist, ist eine zusätzliche Blutentnahme bei den Frühgeborenen, welche durch das ohnehin geringe Blutvolumen problematisch wäre, nicht erforderlich. Die höhere und schnellere Verfügbarkeit der Blutgasanalyse gegenüber dem Differenzialblutbild spricht im klinischen Alltag ebenfalls für eine bevorzugte Verwendung der Serumlaktat-Konzentration als prognostischer Biomarker.

Bei der Nutzung der Blutparameter als prognostische Faktoren sollte auch der Zeitpunkt der Betrachtung berücksichtigt werden. Bezüglich der Mortalität eignen sich beide Blutparameter an Tag 2, während eine Aussage zur ROP, BPD und IVH nach

unseren Ergebnissen nur mittels Serumlaktat-Konzentration an Tag 5 möglich ist. Im Bezug auf die IVH sollten zusätzlich über die ersten 6 Lebenstage persistierend hohe Serumlaktat-Konzentrationen beachtet werden.

Wir befürworten weitere Untersuchungen der Aussagekraft in größeren retrospektiven und prospektiven Studien, um den Einsatz der beiden Blutparameter, vor allem aber der Serumlaktat-Konzentration, in Zukunft auch als prognostische Biomarker im klinischen Alltag zu etablieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abubacker M, Yoxall CW, Lamont G (2003) Peri-operative blood lactate concentrations in pre-term babies with necrotising enterocolitis. *European Journal of Pediatric Surgery* 13:35–39
- [2] Akerman F, Mokarami P, Källén K, Olofsson P (2017) The small-for-gestational-age fetus has an intact ability to develop lacticemia when exposed to hypoxia: a retrospective comparative register study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 30:1–8
- [3] Axt-Fliedner R, Hendrik HJ, Wrobel M, Friedrich M, Schmidt W (2002) Significance of high and normal neonatal nucleated red blood cell count in small-for-gestational-age newborns. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 29:49–53
- [4] Baschat A, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR, Weiner CP (1999) Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: relationship to arterial and venous doppler studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 181:190–195
- [5] Baschat A, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR (2007) Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 197:1–8
- [6] Battersby C, Longford N, Mandalia S (2017) Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in

- England, 2012-13: a whole-population surveillance study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2:43–51
- [7] Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R (2016) *Duale Reihe Physiologie* 3. Auflage. Thieme, Stuttgart
 - [8] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery* 187:1–7
 - [9] Bernstein PS, Minior VK, Divion MY (1997) Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational age fetuses with abnormal umbilical artery doppler studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 177:1079–1084
 - [10] Berufsverband der Frauenärzte eV, Bundesverband “Das frühgeborene Kind“ eV, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (2016) Prophylaxe der Neugeborenenensepsis -frühe Form- durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/020
 - [11] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, et al. (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 379:2162–2172
 - [12] Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Massafra C, Agosta R, Bracci R (1999) Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 181:1500–1505
 - [13] Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A (2013) Fetal sex and preterm birth. *Placenta* 34:95–99
 - [14] Cheung PY, Chui N, Joffe AR, Rebeyka IM, Robertson CM (2005) Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after

- intracardiac surgery: A cohort follow-up to 18 months. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 130:837–843
- [15] Cheung PY, Etches PC, Weardin M, Reynolds A, Finer NN, Robertson CM (2002) Use of plasma lactate to predict early mortality and adverse outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort in early childhood. *Critical Care Medicine* 30:2135–2139
 - [16] Christensen R, Henry E, Andres R, Bennett ST (2011) Reference ranges for blood concentrations of nucleated red blood cells in neonates. *Neonatology* 99:289–294
 - [17] Cooke L, Steer P, Woodgate P (2003) Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Review in the Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1 Art No: CD003745
 - [18] Cremer M, Roll S, Gräf C, Weimann A, Bühner C, Dame C (2015) Nucleated red blood cells as a marker for increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birth weight infants. *Early Human Development* 91:559–563
 - [19] Deeg KH, Staudt F, Rohden L (1999) *Ultraschall in der Medizin*. Thieme, Stuttgart, New York
 - [20] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Akademie für Ethik in der Medizin, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (2014) Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019
 - [21] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2017) Intrauterine Wachstumsrestriktion. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/080
 - [22] Deutsche Sepsis-Gesellschaft, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 079/001

- [23] Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Luo G, Abdel-Razek S, Cackovic M, Rosenberg VA, Pettker CM, et al. (2008) Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 198:426.e1–9
- [24] Duppré P, Sauer H, Giannopoulou EZ, Gortner L, Nunold H, Wagenpfeil S, Geisel J, Stephan B, Meyer S (2015) Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELBW infants. *Early Human Development* 91:695–700
- [25] Efron B, Tibshirani R (1994) *An introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, London, New York, Washington D.C.
- [26] Escourrou G, Renesme L, Zana E, Rideau A, Marcoux MO, Lopez E, Gascoin G, Kuhn P, et al. (2017) How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? *Journal of Perinatology* 37:987–993
- [27] Ferber A, Fridel Z, Weissmann-Brenner A, Minior VK, Divon MY (2004) Are elevated fetal nucleated red blood cell counts an indirect reflection of enhanced erythropoietin activity? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 190:1473–1475
- [28] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2017) Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/021
- [29] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2010) Nekrotisierende Enterokolitis (NEK). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/009
- [30] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2010) Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/014

- [31] Ghosh B, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V (2003) Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *International Journal of Obstetrics & Gynecology* 81:267–271
- [32] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 371:75–84
- [33] Gortner L, Meyer S, Sitzmann F (2012) *Duale Reihe Pädiatrie 4. Auflage*. Thieme, Stuttgart
- [34] Graubner B (2016) *ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis*. Deutscher Ärzte-Verlag
- [35] Green D, Hendon B, Mimouni FB (1995) Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics* 96:475–478
- [36] Green D, Mimouni FB (2001) Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 116:129–131
- [37] Gressner A, Arndt T (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik 2. Auflage*. Springer, Heidelberg
- [38] Groenendaal F, Lindemans C, Uiterwaal CS, de Vries LS (2003) Early arterial lactate and prediction of outcome in preterm neonates admitted to a neonatal intensive care unit. *Biology of the Neonate* 83:171–176
- [39] Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, Lu Y, Sun R (2008) The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: Early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* 36:240–247
- [40] Hamrick S, Miller S, Leonard S (2004) Trend in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *The Journal of Pediatrics* 145:593–599
- [41] Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhuizen FF (1997) Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 176:1149–1156

- [42] Hartnett M, Penn J (2012) Mechanism and management of retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine* 367:2515–26
- [43] Hawdon J, Ward Platt MP, Aynsley-Green A (1992) Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 67:357–65
- [44] Hellström A, Smith L, Dammann O (2013) Retinopathy of prematurity. *The Lancet* 382:1445–1457
- [45] Hermansen MC (2001) Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 84:F211–5
- [46] Herzog EM, Eggink AJ, van der Zee M (2016) The impact of early- and late-onset preeclampsia on umbilical cord blood cell populations. *Journal of Reproductive Immunology* 116:81–85
- [47] Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F (2014) *Pädiatrie Grundlagen und Praxis* 4. Auflage. Springer, Heidelberg
- [48] Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6:65–70
- [49] Hussain F, Gilshenan K, Gray PH (2009) Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *Journal of Paediatrics and Child Health* 45:263–267
- [50] Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2016) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015, Basisauswertung - Datenbasis: Anzahl der Mütter und Kinder
- [51] Jobe A, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163:1723–9
- [52] Jobe A, Mitchell B, Gunkel J (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 168:508–513

- [53] Joshi S, Kotecha S (2007) Lung growth and development. *Early Human Development* 83:789–794
- [54] Kari M, Hallmann M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, Ikonen RS (1994) Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 93:730–736
- [55] Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K (2015) Checkliste Pädiatrie 5. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York
- [56] Kiefel V, Müller-Eckhardt C (2010) Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik 4. Auflage. Springer, Heidelberg
- [57] Kil T, Han JY, Kim JB, Ko GO, Lee YH, Kim KY, Lim JW (2011) A study on the measurement of the nucleated red blood cell (nRBC) count based on birth weight and its correlation with perinatal prognosis in infants with very low birth weights. *Korean Journal of Pediatrics* 54:69–78
- [58] Kuert S, Holland-Letz T, Friese J, Stachon A (2011) Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49:257–263
- [59] Leikin E, Garry D, Visintainer P, Verma U, Tejani N (1997) Correlation of neonatal nucleated red blood cell counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 177:27–30
- [60] Li J, Kobata K, Kamei Y, Okazaki Y, Nishihara M, Wada H, Tamai H, Funato M, et al. (2014) Nucleated red blood cell counts: An early predictor of brain injury and 2-year outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy in the era of cooling-based treatment. *Brain & Development* 36:472–478
- [61] Lubetzky R (2005) Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 116:e619–e622

- [62] Maier RF, Obladen M (2017) Neugeborenenintensivmedizin 9. Auflage. Springer, Berlin
- [63] Mandel D, Lubetzky R, Mimouni FB, Cohen S, Littner Y, Deutsch V, Dollberg S (2004) Nucleated red blood cells in preterm infants who have necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatrics* 144:653–655
- [64] Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervanek FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, et al. (2008) Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine* 36:277–81
- [65] Marom R, Mimouni FB, Lubetzky R (2016) Absolute nucleated red blood cell counts do not predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29:1603–1606
- [66] McCarthy JM (2006) Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *Perinatology* 26:89–92
- [67] Meyer S, Franz S, Gortner L (2017) Developing a better and practical definition of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 106:842
- [68] Meyer S, Gortner L (2014) Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 105:182–8
- [69] Meyer S, Gortner L, Lindner U, Dahmen K, Butte M (2016) Fast food versus slow food in very and extremely low-birthweight infants: speed of feeds is a little more than a gut feeling. *Acta Paediatrica* 105:1129–31
- [70] Moore M, Schrag S, Schuchat A (2003) Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *The Lancet Infectious Diseases* 3:201–213
- [71] Moskowitz A, Hansen R, Fulton A (2016) Retinal, visual, and refractive development in retinopathy of prematurity. *Eye and Brain* 8:103–111

- [72] Moutquin JM (2003) Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 110:30–33
- [73] Muhihi A, Sudfeld C, Smith E (2016) Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 tanzanian newborns. *BMC Pregnancy and Childbirth* 16:110
- [74] Nadeem M, Clarke A, Dempsey EM (2010) Day 1 serum lactate values in preterm infants less than 32 weeks gestation. *European Journal of Pediatrics* 169:667–670
- [75] Neu J, Walker WA (2015) Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 364:255–264
- [76] Nino D, Sodhi C, Hackam D (2016) Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanism. *Native Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13:590–600
- [77] Nunez A, Benavente I, Blanco D (2017) Oxidative stress in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Anales de Pediatría (Barcelona)* “epub ahead of print“
- [78] Ohlsson A, Walia R, Shah S (2015) Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2 Art No: CD003481
- [79] Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *Journal of Pediatrics* 92:529–534
- [80] Patel R, Kandefer S, Walsh M (2015) Causes and timing on death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *New England Journal of Medicine* 372:331–340
- [81] Perrone S, Vazzosi P, Longini M, Mazrocchi B, Tanganelli D, Testa M, Santilli T, Buonocore G, et al. (2005) Nucleated red blood cell count in term and preterm

newborns: reference values at birth. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 90:174–175

- [82] Philip AG, Tito AM (1989) Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *American Journal of Diseases of Children* 143:164–169
- [83] Phillips L, Dewhurst CJ, Yoxall CW (2011) The prognostic value of initial blood lactate concentration measurements in very low birthweight infants and their use in development of a new disease severity scoring system. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 96:F275–80
- [84] Polin RA, Carlo WA (2014) Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 133:156–163
- [85] Poryo M, Wissing A, Aygün A, Geisel J, Wagenpfeil S, Zemlin M, Meyer S (2017) Reference values for nucleated red blood cells and serum lactate in very and extremely low birth weight infants in the first week of life. *Early Human Development* 105:49–55
- [86] Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3 Art No: CD004454
- [87] Roescher AM, Timmer A, Hitzert MM (2014) Placental pathology and neurological morbidity in preterm infants during the first two weeks after birth. *Early Human Development* 90:21–25
- [88] Samuels N, van de Graaf R, Jonge R (2017) Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics* 17:105
- [89] Sankar M, Sankar J, Mehta M (2016) Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2 Art No: CD009734

- [90] Schmid M, Reister F, Mayer B (2013) Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Deutsches Ärzteblatt International* 110:489–496
- [91] Schmitz T (2016) Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 45:1399–1417
- [92] Schulzke S, Deshpande C, Patole S (2007) Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis, A Systematic Review of Observational Studies. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 161:583–590
- [93] Shah S, Tracy M, Smyth J (2004) Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *Journal of Perinatology* 24:16–20
- [94] Silva AM, Smith RN, Lehmann CU (2006) Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstetrics & Gynecology* 107:550–556
- [95] Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL (2000) Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatrica* 89:320–323
- [96] Smith L, McKay K, van Asperen P (2010) Normal development of lung and premature birth. *Paediatric Respiratory Reviews* 11:135–142
- [97] Steurer MA, Berger TM (2008) Massively elevated nucleated red blood cells and cerebral or pulmonary hemorrhage in severely growth-restricted infants - is there more than coincidence. *Neonatology* 94:314–319
- [98] Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al. (2017) European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology* 111:107–125

- [99] Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaides KH (1994) Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 70:192–194
- [100] Tuten A, Dincer E, Topcuoglu S, Sancak S, Akar S, Hakyemez Toptan H, Özalkaya E, Gokman T, et al. (2017) Serum lactate levels and perfusion index: are these prognostic factors on mortality and morbidity in very low-birth weight infants? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 30:1092–1095
- [101] Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM (2006) Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 66:956–970
- [102] Walsh MC, Kliegman RM (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America* 33:179–200
- [103] Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cumings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, Poindexter BB, Puopolo Ko (2015) The apgar score. *Pediatrics* 136:819–822
- [104] Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE (2015) Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 75:819–826
- [105] Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, Nordström L (1995) Routine measurement of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 173:1416–1422
- [106] Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger D, Trevisanuto D, Urlesberger B (2015) Die Versorgung und Reanimation des Neugeborenen. *Notfall + Rettungsmedizin* 18:964–983
- [107] Xu H, Dai Q, Xu Y (2015) Time trends and risk factors associated with premature birth and infants deaths due to prematurity in Hubei Province, China from 2001 to 2012. *BMC Pregnancy and Childbirth* 15:329

- [108] Yee W, Soraisham A, Shah V (2012) Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 129:e298–304
- [109] Yeruchimovich M, Dollberg S, Green D, Mimouni FB (1999) Nucleated red blood cells in infants of smoking mothers. *Obstetrics & Gynecology* 93:403–406
- [110] Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M (2002) Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Human Reproduction* 17:2762–2768

Abbildungsverzeichnis

2.1	Hämatopoese	18
4.1	Apgar-Werte	38
4.2	Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 1	44
4.3	Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 2	44
4.4	Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 3	45
4.5	Perzentilenkurven: Normoblasten Gewichtsklasse 4	45
4.6	Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 1	48
4.7	Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 2	48
4.8	Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 3	49
4.9	Perzentilenkurven: Serumlaktat Gewichtsklasse 4	49
4.10	50%-Perzentilen: Normoblasten für IUGR- und Nicht-IUGR-Neonaten .	50
4.11	Perzentilenkurven: Normoblasten für IUGR-Neonaten	50
4.12	50%-Perzentilen: Serumlaktat für IUGR- und Nicht-IUGR-Neonaten . .	51
4.13	Perzentilenkurven: Serumlaktat für IUGR-Neonaten	51
4.14	ROC-Kurven: Normoblasten und Serumlaktat	55

Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung Frühgeborener nach Gestationsalter	15
2.2	Einteilung Neugeborener nach Geburtsgewicht	16
2.3	Schweregrad der Adaptionstörung nach Apgar-Score	17
2.4	Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie	21
2.5	Klassifikation der Bronchopulmonalen Dysplasie	25
2.6	Stadieneinteilung der Intraventrikulären Hirnblutung nach L.A. Papile .	27
2.7	Stadieneinteilung der Intraventrikulären Hirnblutung nach DEGUM . .	27
2.8	Modifizierte Bell-Klassifikation der Nekrotisierenden Enterokolitis	30
3.1	Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht	34
4.1	Häufigkeiten der Gewichtsklassen und IUGR	37
4.2	Interquartilbereiche der Apgar-Mediane	38
4.3	Komplikations- und Mortalitätsraten	38
4.4	Spearman-Korrelation: Normoblasten und Serumlaktat	39
4.5	Spearman-Korrelation: Blutparameter, Geburtsgewicht und Gestationsalter	40
4.6	Verteilungsparameter: Normoblasten	42
4.7	Perzentilen: Normoblasten	43
4.8	Verteilungsparameter: Serumlaktat	46
4.9	Perzentilen: Serumlaktat	47
4.10	Normoblasten und ROP, BPD, IVH, PVL und Mortalität	52
4.11	Serumlaktat und ROP, BPD, IVH, PVL und Mortalität	53
4.12	Cut-off-Werte für Normoblasten und Serumlaktat	54
4.13	Geburtsgewicht und Outcome	57
4.14	Gestationsalter und Outcome	57
4.15	Antenatale Steroidgabe und Outcome	57
4.16	Apgar-Werte nach 5 min. und Outcome	58
4.17	Apgar-Werte nach 10 Min. und Outcome	58

7 Publikationen/Dank

7.1 Publikationen

Artikel

Poryo M, Wissing A, Aygün A, Geisel J, Zemlin M, Wagenpfeil S, Meyer S (2017) Reference values for nucleated red blood cells and serum lactate in very and extremely low birth weight infants in the first week of life. Early Human Development 105:49-55

Meyer S, Duppré P, Wissing A, Aygün A, Gortner L, Poryo M (2016) The conundrum of nucleated red blood cells in premature infants. Early Human Development 95:3-4

Postervorstellung

Vorstellung der Ergebnisse der Dissertation "Normoblasten- und Serumlaktat-Konzentrationen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in den ersten 6 Lebenstagen" im Rahmen einer Posterpräsentation auf der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), 29. Jahrestagung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI e.V. (WAKKA) vom 8.-10. Juni 2017 in Dresden

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Sascha Meyer, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit sowie seine freundliche Hilfe und Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Ich habe seine engagierte Beratung und Hilfe stets als sehr ermutigend empfunden und schätze die kompetente und zuverlässige Betreuung sehr.

Ganz besonders möchte ich auch Herrn Dr. Martin Poryo, meinem Betreuer, danken, der mir stets sehr zuverlässig beim Erstellen dieser Arbeit zur Seite stand und für Fragen immer offen und sehr hilfsbereit war. Die zahlreichen Gespräche haben mich stets sehr motiviert und zu einem reibungslosen Arbeiten verholfen.

Des Weiteren möchte ich Herrn Jakob Schöpe, meinem Berater in methodischen und statistischen Fragen, ganz herzlich danken. Er hat durch seine geduldige und ausführliche Beratung maßgeblich zur Erstellung meiner Dissertation beigetragen. Auch Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil möchte ich für seine Beratung danken.

Als letztes möchte ich meinem Schwager Tobias Jung danken, der mir in computertechnischen Fragen stets sehr engagiert geholfen und mich tatkräftig unterstützt hat.